Aus dem Zentralinstitut für Anästhesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DER EINFLUSS VON GAMMAHYDROXIBUTTERSÄURE AUF PARAMETER DES LIPIDSTOFFWECHSELS WÄHREND NARKOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hartmut Eberhard Wehle
aus Heilbronn/Württemberg

1978

Aus dem Zentralinstitut für Anästhesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DER EINFLUSS VON GAMMAHYDROXIBUTTERSÄURE AUF PARAMETER DES LIPIDSTOFFWECHSELS WÄHREND NARKOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hartmut Eberhard Wehle
aus Heilbronn / Württemberg

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
	Priv.-Doz. Dr. H. Junger
	(Professor Dr. R. Schorer)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0026

Meinen Eltern in
Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODIK	4
	A. Pharmakologie der Gammahydroxibuttersäure	4
	B. Chemische und physiologische Grundlagen und Bedeutung der Lipide und Lipoide	10
	C. Bestimmungen des Lipidstoffwechsels	21
	D. Methodik der klinischen Untersuchungen	27
III.	ERGEBNISSE	29
	A. Allgemeine Vorbemerkungen	29
	B. Voruntersuchungen	30
	C. Einzelergebnisse der Bestimmungen des Lipidstoffwechsels	32
	D. Klinische Ergebnisse	41
IV.	DISKUSSION	45
	A. Diskussion der Methode	45
	B. Diskussion der Veränderungen des Lipidstoffwechsels	47
	C. Diskussion der klinischen Ergebnisse	53
V.	ZUSAMMENFASSUNG	55
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	56

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1950 entdeckten ROBERTS et al. (128) im Säugetiergehirn Gamma-Aminobuttersäure (GABA). 1952 stellten FLOREY und andere (46) fest, daß diese Substanz auf das Zentralnervensystem hemmend wirkt und möglicherweise verantwortlich ist für den physiologischen Schlaf.

1960 fanden LABORIT et al. (82) in der Gamma-Hydroxibuttersäure (GHB) ein Abbauprodukt der GABA mit narkotischen Eigenschaften, welches im Gegensatz zu GABA die Blut-Liquor-Schranke überschreitet. Weitere Grundlagenforschung hinsichtlich des Stoffwechsels von GHB führten BESSMAN, FISHBEIN und SKOLNIK (8, 9, 45) in den folgenden Jahren durch.

Klinische Erfahrungen wurden zunächst hauptsächlich in Frankreich gesammelt, wo SIMON et al. (144) 1965 über den Einsatz von GHB in der Geburtshilfe berichteten. Sie konnten dabei keine Depression der respiratorischen und cardiovaskulären Funktionen und keinerlei Toxizität bei therapeutischen Dosen feststellen. Uterine Erregbarkeit sowie abdominelle Austreibungskraft waren nicht gehemmt. Geburtsverlauf und geburtshilfliche Manipulationen wurden sehr vereinfacht durch Beschleunigung der Dilatation und großen Tonusverlust der Vulva-Damm-Region. STAMM (1965) und BEYERMANN-URBIG (1968) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Andere Autoren (33, 62, 84, 132) hoben ebenfalls die geringe Toxizität für Mutter und Foet auch bei Sectio caesarea hervor. 1965 führten SZANTO et al. (150) GHB erstmals in der Kinderchirurgie ein. Bei älteren Kindern wurde zusätzlich noch ein Inhalationsnarkotikum gegeben, jedoch in sehr viel geringerer Dosis als üblich. SEEBACHER et al. (141) berichteten 1966 über die Anwendung von GHB bei Herzkatheterisierungen und Angiokardiographien bei Kindern. Auch diese Autoren hoben die fehlende Atemdepression hervor, was eine Intubation unnötig werden ließ. Außer einigen Fällen von leichter Übelkeit, Erbrechen

und Unruhe wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gesehen. MADJIDI (93) sah 1967 GHB als besonders geeignet an bei Kaiserschnittentbindungen und Anästhesien in der Geburtshilfe, bei Patienten im hohen Alter, Patienten mit Leberschaden, langdauernden Operationen und in der Kinderchirurgie. Er hatte GHB zusammen mit Thiopental und einem Lachgas-Sauerstoff-Halothan-Gemisch gegeben bzw. mit Fentanyl und Dehydrobenzperidol. Auch er betonte die geringe Beeinflussung der Herz-Kreislauffunktion sowie die minimale Toxizität. Atmung, Funktion von Nieren und Intestinaltrakt wurden nicht wesentlich beeinflußt. Als schwerwiegenden Nachteil bemängelte MADJIDI den langsamen Wirkungseintritt, die lange Wirkungsdauer und das Fehlen analgetischer Wirkung.

1970 fand in Hamburg-Eppendorf ein Kolloquium über experimentelle und klinische Erfahrungen mit GHB statt, dessen Ergebnisse 1973 in einer Monographie veröffentlicht wurden.

1971 berichtete MALTZAN (99) über seine positiven Ergebnisse mit GHB in der Intensivpflege. CAMPBELL et al. (20) und SMITH et al. (145) empfahlen 1972 GHB zusammen mit Lokalanästhesie bei ophthalmologischen Operationen, da bei dieser Medikation der intraokulare Druck abfiel. Die Tatsache, daß GHB nahezu vollständig als CO_2 über die Lungen abgeraucht wird, veranlaßte mehrere Autoren (53, 54, 162) in den Jahren 1971 bis 1973 zu der Empfehlung, GHB bei Nierenoperationen bzw. bei Hämodialyse unter Narkose einzusetzen.

Da sich zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen in der Literatur nur sehr wenige Arbeiten über klinisch-chemische Parameter, insbesondere solcher des Lipidstoffwechsels, bei Anwendung von GHB-Narkose beim Menschen fanden, hatte die vorliegende Untersuchung zur Aufgabe, bereits bekannte Ergebnisse hinsichtlich der Auswirkung von GHB auf den Lipidstoffwechsel zu überprüfen und neue Ergebnisse durch

Erstellen eines erweiterten Lipidstatus zu gewinnen.

Um die an ein Narkotikum gestellten Anforderungen hinsichtlich Bewußtlosigkeit, Schmerzlosigkeit und Muskelerschlaffung zu erfüllen, müssen bei Gabe eines Mononarkotikums häufig subtoxische Dosen angewandt werden, da keines der derzeit bekannten Medikamente alle drei Wirkungsqualitäten in ausreichendem Maße bei niedriger Dosierung aufweist. Aus diesem Grund arbeitet die moderne Anästhesie heute mit Kombinationsnarkosen, bei denen mehrere Wirkstoffe kombiniert werden, die sich in ihren Wirkungen ergänzen und häufig auch addieren.

In der Gruppe der intravenösen Narkotika finden heute Barbiturate, Diazepam und Verwandte, Eugenole, Ketamine und Wirkstoffe der Neuroleptanalgesie mit teilweise unterschiedlichem Anwendungsgebiet Verwendung (38).

Diese Arbeit hatte des weiteren zur Aufgabe, anhand der Beantwortung der Fragen nach

Wirkqualität
Steuerbarkeit
Wirkung auf den Kreislauf
Wirkung auf die Atmung
Nebenwirkungen

die Vorzüge bzw. Nachteile von GHB gegenüber den bisher gebräuchlichen intravenösen Anästhetika aufzuzeigen.

II. MATERIAL UND METHODIK

A. Pharmakologie der Gammahydroxibuttersäure

Die von ROBERTS und FRANKEL (128) im Säugetierhirn nachgewiesene GABA wird im Gehirn durch eine spezifische Transaminase in den Bernsteinsäuresemialdehyd und dieser durch eine Dehydrogenase zu GHB reduziert (129).

Quantitative Studien von BESSMAN und FISHBEIN (8) über die Verteilung der GHB und des korrespondierenden Gammabutyrolactons im Organismus bestätigten, daß GHB ein physiologischer Metabolit des menschlichen Gehirns ist. Die Autoren fanden eine GHB-Konzentration von 0,3 mmol/g Gehirn. GHB ist damit wahrscheinlich das einzige physiologische Stoffwechselprodukt, das in relativ niedriger Dosierung anästhetische Wirkung erreicht (8, 124).

Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir als intravenöses Anästhetikum das Natriumsalz der Gammahydroxibuttersäure mit der Formel:

$$HO - CH_2 - CH_2 - CH_2 - COO\ Na.$$

Die Substanz liegt in 24,23 %iger, wässriger Lösung vor und ist unter dem Handelsnamen SOMSANIT^R registriert. +)

Die Verteilung der GHB untersuchten BESSMAN und SKOLNIK (9) 1964 in den Organen der Ratte. Dabei fanden sie nach der ersten Stunde eine bedeutend höhere Konzentration in der Leber als in Niere, Blut, Herzmuskel und Gehirn. Nach der zweiten Stunde war die Konzentration in der Leber auf zwei Drittel abgesunken, während sich die Konzentrationen in den anderen Organen verdoppelt hatten.

SOMSANIT^R registriert bei Fa. Dr. Köhler, Alsbach / Bergstr.

Untersuchungen über Abbau und Ausscheidung der GHB führten WALKENSTEIN et al. (166) 1964 mit Hilfe von ^{14}C-Verbindungen an Ratten durch. Sie fanden dabei, daß der markierte Kohlenstoff zu zwei Dritteln innerhalb von 6 Stunden abgeatmet wurde, weitere 10-20 % während der folgenden 18 Stunden. Die Autoren zogen daraus den Schluß, daß GHB nicht in den Citratcyclus eingeht, sondern über eine Beta-Oxidation zu Acetat und Glykolaldehyd metabolisiert wird. Diese wiederum werden im weiteren Verlauf zu CO_2 abgebaut. Nach KOLYUTSKAYA (77) soll eine komplette Ausscheidung von GHB aus dem Körper innerhalb von 20-24 Stunden erfolgen.

Die Tatsache, daß GHB über die Lunge und nicht über die Niere ausgeschieden wird, führte zu der Empfehlung, Anästhesie bei Nierenkranken, Nierentransplantationen und Hämodialyse im akuten Nierenversagen mit GHB durchzuführen (53, 54, 162).

Wie eine Zusammenstellung verschiedener Literaturangaben ergibt, löst GHB bei einer Dosis von 35 bis etwa 90 mg/kg Körpergewicht eine hypnotische, bei Dosierung über 100 mg/kg Körpergewicht eine narkotische Wirkung aus (8, 59, 77, 79, 161, 165). Analgesie wird erst mit einer Dosis über 90 mg/kg Körpergewicht erreicht (19, 78, 80).

Toxizitätsbestimmungen ergaben als LD_{50} für GHB bei verschiedenen Untersuchern Werte von 1,9 bis 4,2 g/kg Körpergewicht (48, 105, 142). Diese Werte wurden an Mäusen nach intraperitonealer Gabe gefunden. Wie FRAHM (48) 1973 mitteilte, hat GHB nur eine geringe therapeutische Breite, da eine sichere Schlafwirkung erst mit der Hälfte der LD_{50} erreicht wurde.

BESSMAN und SKOLNIK (9) kamen 1964 zu der Annahme, daß die pharmakologische Wirkung dem Gamma-Butyrolacton, das in vivo aus der GHB entsteht, zuzuschreiben sei. Diese Lactontheorie wurde jedoch von KÖHLER (76) widerlegt.

Als Wirkungsmechanismus der GHB wird ein Eingriff in den Polarisationsmechanismus der Zellmembran angenommen. Die Wirkung ist dabei an das Anion gebunden, wie Untersuchungen von KÖHLER (76) mit den Kalium-, Lithium-, Calcium- und Magnesiumsalzen der Gammahydroxibuttersäure zeigten.

USPENSKIJ (158) fand 1965, daß GHB in einer Dosierung von 400-600 mg/kg Katze die polysynaptischen Reflexe hemmt, die monosynaptischen bleiben dagegen indifferent, selbst bei Gaben von 2 g/kg.

GHB erniedrigt in relativ niedrigen Dosen (7,5 mg/kg) die Fähigkeit des Zentralnervensystems unterschwellige Impulse zu summieren, die durch Schmerzreize bedingt sind (83). Der Wirkungsmechanismus der GHB bezüglich der Summationshemmung hängt offenbar mit seinem Einfluß auf die Erregungsleitung in den afferenten Bahnen zusammen (80). GHB beeinflußt in Dosierungen bis 75 mg/kg die postsynaptischen Mechanismen der direkten und rückläufigen Hemmung nicht. In Mengen ab 25 mg/kg erniedrigt GHB merklich das Dorsalwurzelpotential und vergrößert den Dorsalwurzelreflex. Bei 25-50 mg/kg verlängert sich der zeitliche Verlauf der präsynaptischen Bremsung. Dieser Komplex von Effekten erlaubt die Annahme, daß die Substanz eine Depolarisierung der Endungen der afferenten Nervenfasern erzeugt. Die Ähnlichkeit der Na-GHB mit der GABA hinsichtlich der Beeinflussung der Prozesse der zentralen Hemmung spricht zugunsten der Hypothese, wonach GABA oder ihr nahestehende Verbindungen die präsynaptische Hemmung vermitteln (81).

Nach CURJUKANOV (31) hemmt GHB die Rindenpotentiale der großen Hemisphären bei Reizung des Nervus splanchnicus. Die Amplitude der durch Stimulierung des Nervus ischiadicus erzeugten Potentiale vergrößert sich. Bei Reizung des Nervus splanchnicus wird die Leitung der dabei entstehenden Impulse zu den assoziativen Thalamuskernen blockiert. Desgleichen wird ein Hemmeffekt auf die Potentiale des

Medianzentrums und der mesencephalen Formatio reticularis ausgeübt (171), die sich bei der Reizung des Nervus splanchnicus bilden (75).

Die für GHB typische Bewußtlosigkeit erweckt klinisch den Eindruck natürlichen Schlafes. Elektroenzephalographische Untersuchungen (19, 67, 112, 115) bestätigten diesen Eindruck nicht. Es fanden sich vielmehr Reaktionen eines echten Narkotikums.

MITROPHANOV et al. (105) fanden 1964 bei Versuchen mit Ratten, denen über 33 Tage täglich eine GHB-Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht verabreicht worden war, keine negative Beeinflussung des Blutsystems und der inneren Organe. ROOS (131) untersuchte an gesunden Probanden die Werte für Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten, Blutungszeit, Gerinnungszeit, BSG, SGPT. Auch diese Parameter wurden durch GHB nicht beeinflußt. Keine Änderung der Leberfunktion fand FARIA-BLANC (43) 1965 bei Untersuchungen von alkalischer Phosphatase, Prothrombin, Transaminasen und Gesamt-Bilirubin.

In einer der neuesten Arbeiten über GHB untersuchte HOFFMANN (64) Veränderungen von Fructose - 1,6 - Diphosphat-Aldolase, alkalischer Phosphatase, Cholinesterase, Creatinkinase, Glutamatdehydrogenase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, Leucinarylamidase, Lactatdehydrogenase, LDH-Isoenzyme 4 und 5, Alpha-Hydroxybutyratdehydrogenase, Malatdehydrogenase, Sorbitdehydrogenase, Serumelektrolyte und ATP im Vollblut.

Er fand dabei keine Gewebstoxizität gegenüber der Leber, dem Herz- und Skelettmuskel und den Blutzellen. Die als leberspezifisch geltende Sorbitdehydrogenase zeigte einen geringen Anstieg ihrer Aktivität.

Des weiteren fanden sich eine signifikante Senkung des Calcium-Spiegels sowie ein hochsignifikanter, kurzfristiger Abfall des Kaliums im Serum.
Ebenfalls hochsignifikant waren die ATP-Verminderungen nach 60-minütiger Narkosedauer bezogen auf die Ausgangswerte.

Die Mehrheit der Autoren beschrieb keine bzw. nur eine geringe Beeinflussung von Blutdruck und Pulsfrequenz. Vereinzelte Fälle von stärkerer Blutdruckerhöhung bei GHB-Anästhesie lassen eine Verwendung bei Hypertonie nicht ratsam erscheinen (7, 29, 66, 165).

FISCHER (44) berichtete 1972 über EKG-Veränderungen, wobei sich eine Verlängerung der PQ-Zeit um 5 % und des QRS-Komplexes um 24 % ergab.

LAMARCHE et al. (85) beobachteten bei Anwendung höherer Dosen von GHB beim Meerschweinchen akute cardiovaskuläre Vergiftungserscheinungen. Sie rieten deshalb zur Vorsicht bei Patienten mit vorausgegangener Herzmuskelschädigung.

Die Spontanatmung wird den meisten Autoren zufolge nicht oder nur gering im Sinne einer leichten Depression beeinflußt (2, 100, 106).

Die Schutzreflexe, Husten-, Würg- und Cornealreflex bleiben voll erhalten, der Ciliarreflex verschwindet (10, 64, 108).

Extrapyramidale Enthemmungssymptome sowie Übelkeit, Würgen, Erbrechen und übermäßiger Speichelfluß sind vielbeschriebene Nebenwirkungen (15, 64, 92, 108, 144, 150).

WINTERS und SPOONER (169) konnten 1965 bei Katzen nach Gabe von 700-1000 mg/kg Körpergewicht GHB grand-mal-Anfälle auslösen, ISONO (67) und FRAHM (48) wiesen eine erhöhte Krampfbereitschaft nach. Deshalb wird empfohlen, GHB bei

Epileptikern nicht anzuwenden.

GHB verstärkt nach SEREBRYAKOV (142) die narkotische Wirkung von Hexobarbital, Thiopental und Äthanol um das Zwei- bis Dreifache, die von Diäthyläther und Fluothan in geringerem Umfang. Der Effekt von Morphinen als Analgetika wird durch GHB potenziert (87).

Langdauernde Gabe von GHB ist im Tierversuch von der Entwicklung einer Gewöhnung begleitet (78).

B. Chemische und physiologische Grundlagen und Bedeutung der Lipide und Lipoide

Als Lipide werden dem Vorschlag THANNHAUSERS (174) folgend Verbindungen aus Glycerin und Fettsäuren bezeichnet. Hierzu gehören die Triglyceride oder Neutralfette.

Lipoide sind fettartige Stoffe, die entweder neben Glycerin noch andere Gruppen meist polarer, wasserlöslicher Art enthalten (wie z.B. Phosphat oder stickstoffhaltige Basen) oder Verbindungen anderer Alkohole (z.B. Sphingosin) sind. Zu den Lipoiden werden außerdem das Cholesterin, seine Verwandten und Verbindungen sowie die Carotinoide gezählt (57).

Die Bedeutung der Lipidanalytik hat in den letzten Jahren stark zugenommen, seit man einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Gefäßveränderungen und gestörtem Transport der Blutfette erkannt hat. Zu den wichtigsten Risikofaktoren der Arteriosklerose bzw. Koronarerkrankung gehört neben Erbanlagen, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht und Stress die Hyperlipidämie (47, 57, 72, 73, 136, 174).

Fettsäuren

Die Fettsäuren der menschlichen Lipide und Lipoide enthalten 10 bis 24 C-Atome. Sie liegen sowohl in gesättigter als auch ungesättigter Form vor, wobei Fettsäuren mit mehr als einer Doppelbindung vom menschlichen Organismus nicht selbst synthetisiert werden können. Man bezeichnet sie als "essentielle" Fettsäuren (z.B. Linolsäure und Arachidonsäure).

Ein kleiner Teil liegt als "unveresterte Fettsäuren" (UFS) an Albumin gebunden im Serum vor, im Verhältnis 3 Moleküle Fettsäuren auf 1 Molekül Albumin (39), der größere Teil

als "veresterte Fettsäuren" (VFS) in Glycerinestern (dazu gehören Tri-, Di- und Monoglyceride sowie die Phosphatide), Cholesterinestern und als Bestandteil der Sphingolipoide.

Im Nüchternzustand entstammen die UFS fast ausschließlich dem Fettgewebe, wo sie durch Lipolyse der Triglyceride bzw. Synthese extramitochondrialer Enzyme entstehen. Mit einer Konzentration von 0,09-0,6 mval/l (37) stellen sie die mengenmäßig kleinste Fraktion der Serumfettstoffe dar, haben aber mit einer Halbwertszeit von 2 bis 4 Minuten den größten Umsatz aller dieser Stoffe (ca. 160 g/Tag)(65, 143).

Neben Glucose decken die UFS den größten Teil des Energiebedarfs des Körpers. Den Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern erklärten 1963 RANDLE et al. (126) mit einem "Glucose-Fettsäure-Zyklus".

Die Konzentration der UFS im Serum wird in der Hauptsache durch die Beeinflussung ihrer Freisetzung im Fettgewebe reguliert. Dies kann geschehen durch diätetische Maßnahmen, Hormone, nervale Strukturen und exogen zugeführte chemische Substanzen.

Physiologischerweise erhöhte UFS-Spiegel kommen vor bei körperlicher Tätigkeit, beim Übergang vom Liegen zum Stehen, bei Kälte, Hunger, Stress, Schwangerschaft sowie unter Wirkung von Nikotin und Äthanol (3, 6, 16, 60, 65, 69, 143, 153, 167, 174).

Deshalb erfordert die Untersuchung der UFS Blutabnahmen unter streng genormten Bedingungen (41): Ruhelage des Patienten, mindestens 12 h Nahrungskarenz, Rauchverbot, keine Stressituation.

Pathologischerweise erhöhte UFS finden sich bei Übergewicht, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Phäochromocytom, Glykogenose Typ I, III, VI (57).

Im Rahmen der Lipiduntersuchungen stellt die Bestimmung der UFS eine sinnvolle Ergänzung dar zur quantitativen Differenzierung der verschiedenen Lipidfraktionen des Serums.

Die Bedeutung sowohl der UFS als auch der VFS im Serum läßt zusammen mit anderen Fettstoffbestimmungen eine Differenzierung der verschiedenen Lipidstoffwechselstörungen zu.

Lipoproteide

Die verschiedenen Lipide und Lipoide des Blutes sind wasserunlöslich. Um trotzdem im Blutstrom transportiert werden zu können, bilden sie kolloidal lösliche Komplexe mit bestimmten Plasmaproteinen. Als Lösungsvermittler dienen Phosphatide (61, 91). Diese Komplexe werden als Lipoproteide bezeichnet. Ihre Synthese erfolgt vorwiegend in der Leber, geringe Mengen auch im Dünndarm (91, 143).

Elektrophoretisch lassen sich 4 verschiedene Gruppen voneinander trennen: α-, ß-, Prae-ß-Lipoproteide und Chylomikronen. In der genannten Reihenfolge nehmen Teilchengröße und Lipidgehalt zu, der Proteinanteil ab. Dabei ist der jeweilige Anteil der verschiedenen Lipide bzw. Lipoide für jede Lipoproteidgruppe charakteristisch.

Die α-Lipoproteide weisen den größten Gehalt an Phosphatiden auf, die ß-Lipoproteide enthalten das meiste Cholesterin. In den Prae-ß-Lipoproteiden werden hauptsächlich endogene, also in der Leber synthetisierte Triglyceride transportiert, während die Chylomikronen das Vehikel der exogenen, d.h. mit der Nahrung zugeführten Triglyceride

darstellen. Die Angaben über die Anteile der genannten Lipide und Lipoide variieren von Autor zu Autor. Für das Cholesterin in den ß-Lipoproteiden (diese Gruppe wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht) ergeben sich Werte zwischen 34 % und 47 % (123, 174, 143, 49, 65).

Störungen des Fettransportes im Blut treten einerseits bei einem Mangel an Lipoproteiden auf, andererseits bei einem zuviel an Lipiden und Lipoiden und damit auch an Lipoproteiden.

Hypolipoproteinämien können Symptom sein bei Unterernährung, Malabsorption, Anämien und konsumierenden Erkrankungen. Sie kommen vor bei der A-ß-Lipoproteinämie und der Hypo-ß-Lipoproteinämie (47, 57, 135, 143).

Sehr viel häufiger sind die verschiedenen Formen der Hyperlipoproteinämie (Hyperlipidämie). Man unterscheidet hierbei primäre, essentielle Hyperlipoproteinämien - meist genetisch determinierte eigenständige Störungen des Lipidstoffwechsels - und sekundäre, symptomatische Hyperlipoproteinämien bei Alkoholismus, diabetischer Ketoacidose, Dysglobulinämien, Gicht, Glykogenosen, Hypophysenunterfunktion, Hypothyreose, idiopathischer Hyperkalzämie, Hepatitis, biliärer bzw. cholangiolitischer Zirrhose, Morbus Cushing, nephrotischem Syndrom, Urämie, Pankreatitis, Porphyrie, Schwangerschaft, Streß, Übergewicht und als Folge der Einnahme von Ovulationshemmern (47, 143, 170, 174, 136, 57, 125).

FREDRICKSON et al. (49) differenzierten 5 verschiedene Typen der primären essentiellen Hyperlipoproteinämie. Diese 5 Typen bzw. die o.a. Erkrankungen gehen einher mit einer Vermehrung jeweils bestimmter Lipoproteide, was zur diagnostischen Differenzierung ausgenutzt wird.

Triglyceride

Sie sind Ester des Glycerins und meist jeweils 3 verschiedener Fettsäuren, wobei für den Menschen Ölsäure, Palmitinsäure, Linolsäure, Palmitoleinsäure und Stearinsäure die wichtigsten Triglyceridfettsäuren sind (65).

Die Triglyceride (TG) kommen in allen Geweben vor, überwiegend jedoch im Fettgewebe als Energiedepot. Mit der Nahrung werden täglich 1 bis 2 g/kg Körpergewicht TG aufgenommen (143). Im Dünndarm werden sie hydrolytisch gespalten in Monoglyceride, unveresterte Fettsäuren und freies Glycerin, von den Mucosazellen des Dünndarms resorbiert und zu TG resynthetisiert. Für langkettige TG ist dies der ausschließliche Weg, mittelkettige TG werden auch als intakte Moleküle von den Mucosazellen resorbiert. Der Abtransport aus diesen Zellen erfolgt für langkettige TG über die Lymphgefäße in Chylomikronen, für mittelkettige TG über die Pfortader, ebenfalls in Chylomikronen (47, 91, 143).

Nach fettreichen Mahlzeiten findet sich eine physiologische Lipämie, die mit Trübung des Serums einhergehen kann und ihren Gipfel 2 bis 7 Stunden nach der Mahlzeit hat (143).

Vor Aufnahme der Chylomikronentriglyceride in die Gewebe (hauptsächlich ins Fettgewebe) werden die TG unter Wirkung der durch Heparin aktivierbaren Lipoproteid-Lipase = Klärfaktor der Gefäßwand hydrolytisch gespalten (47, 65, 143). Die frei gewordenen Fettsäuren werden nach Aufnahme in die Gewebe entweder wieder verestert oder abgebaut. Oxidativer Fettabbau erfolgt in der Leber, Herzmuskulatur, Skelettmuskulatur, Niere, Lunge, vermutlich im RES und Drüsenorganen (39, 65, 107, 160).

Die sogenannten endogenen TG werden hauptsächlich in Leber und Fettgewebe synthetisiert. Die Bausteine hierzu stammen aus dem Ab- bzw. Umbau von Kohlenhydraten, Proteinen, mittelkettigen Fettsäuren, Chylomikronentriglyceriden und unveresterten Fettsäuren. Das Ausmaß der Synthese wird bestimmt von Menge und Art der eingenommenen Nahrung (39). Endogene TG werden hauptsächlich in Prae-ß-Lipoproteiden transportiert (47, 91).

Wie schon im Abschnitt Fettsäuren ausgeführt, bestehen für die Vermittlung des Abrufs der als Energiereserve gespeicherten TG im Fettgewebe mannigfaltige Möglichkeiten (6, 16, 60, 65, 154, 167, 174). Grundsätzlich findet dabei eine hydrolytische Spaltung der TG in UFS und freies Glycerin statt. Durch die Bestimmung des freien Glycerins läßt sich das Ausmaß der Lipolyse erfassen, da im Fettgewebe eine Rückveresterung des freien Glycerins aufgrund des Fehlens der hierfür notwendigen Glycerokinase nicht möglich ist (65). Da die freigesetzten Fettsäuren im Fettgewebe sofort wiederverestert werden können, läßt ihre Bestimmung keine zuverlässige Aussage über die Größe der Lipolyse zu.

Wie die Bestimmung der UFS, verlangt auch die des freien Glycerins streng genormte Bedingungen bei der Blutentnahme (41, 73).

Erhöhte Triglyceridwerte im Nüchternserum (über 172 mg%) (41) stellen einen möglichen pathogenetischen Faktor dar für Herz- und Kreislauferkrankungen sowie von arteriosklerotisch bedingten Durchblutungsstörungen (47, 57, 72, 73, 136, 143, 174). Sie können außerdem zu einer verminderten Glucosetoleranz führen und damit zur Manifestation eines Diabetes mellitus. Erhöhte Triglyceridwerte finden sich zusätzlich bei allen, im Abschnitt Lipoproteide genannten, Erkrankungen bzw. Zuständen mit sekundären Hyperlipoproteinämien mit Ausnahme der Porphyrie (47, 57, 125, 143, 170, 174).

Typ I, IV, V und III der essentiellen Hyperlipoproteinämien nach FREDRICKSON et al. (49) gehen ebenfalls mit erhöhten Triglyceridwerten einher.

Cholesterin

Das Cholesterin ist das wichtigste menschliche Steroid. Es kommt ubiquitär im gesamten Organismus vor. Außer seiner Funktion als Zellbaustein dient es im Organismus als Ausgangsmaterial für verschiedene andere Steroide, wie die Gallensäuren, das Vitamin D, die Steroidhormone der Keimdrüsen und der Nebennierenrinde.

Das Cholesterin, welches sich im Körper findet, wird zum Teil mit der Nahrung aufgenommen, zum Teil wird es vom Organismus synthetisiert. Der überwiegende Anteil der Biosynthese erfolgt in Leber, Darmtrakt und Haut. Die hepatische Cholesterinsynthese wird durch mit der Nahrung aufgenommenes Cholesterin gehemmt, die der anderen Syntheseorte nicht.

Nahrungscholesterin wird als freies Cholesterin, vermutlich mittels aktivem Transportmechanismus im Jejunum resorbiert. Der menschliche Organismus besitzt nur eine begrenzte Kapazität zur Cholesterinresorption. Ohne gleichzeitige Triglyceridfütterung wird kein freies Cholesterin resorbiert, da ca. 50 % mit UFS verestert werden und nur so in die zentralen Lymphbahnen der Zotten gelangen (36, 143). Das Serum-Cholesterin wird vorwiegend in ß-Lipoproteiden transportiert, zu geringen Teilen auch in α- und Prae-ß-Lipoproteiden (91, 143). 60-80 % des Gesamt-Cholesterins liegen als verestertes Cholesterin vor (127). Die Veresterung erfolgt im Plasma durch die Lecithin-Cholesterinacyltransferase (LCAT) (110), in der Leber und im Dünndarm. LCAT wird in der Leber synthetisiert. Bei Lebererkrankungen und im Stadium der akuten Leberinsuffizienz geht aufgrund

der niedrigen Aktivität dieses Enzyms der Anteil des veresterten Cholesterins zurück ("Estersturz"), der des freien Cholesterins erhöht sich um diesen Betrag (57).

Abbau und Ausscheidung des Cholesterins erfolgt ausschließlich über die Leber, wobei sowohl Cholesterin als auch die Gallensäuren einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen.

Durch den Cholesterinaustausch zwischen Plasmalipoproteiden und peripheren Geweben, der Katabolisierung von fettarmen, cholesterinreichen Lipoproteiden und der Oxidation von Cholesterin sowie dem enterohepatischen Kreislauf von Gallensäuren und Cholesterin ist die Leber das zentrale Regulationsorgan des Gesamtkörper-Cholesterinstoffwechsels (110).

Ein erhöhter Serum-Cholesterinspiegel ist ein wesentlicher Risikofaktor der Arteriosklerose (47, 57, 73). Aus der Framingham-Studie ergab sich ein gesicherter Zusammenhang zwischen der Höhe des Cholesterinspiegels und der Morbidität an Herzinfarkten (70).

Erhöhte Cholesterinwerte finden sich als sekundäre Hyperlipoproteinämien bei Autoantikörpern, Dysglobulinämien, Hypothyreose, idiopathischer Hyperkalzämie, Cholestase, nephrotischem Syndrom, Porphyrie, in der Schwangerschaft und bei Übergewicht (57, 143, 174).

Typ II und III der essentiellen Hyperlipoproteinämien nach FREDRICKSON et al. (49) gehen ebenfalls mit erhöhten Cholesterinspiegeln einher.

Bei der Entscheidung, ob ein Cholesterinspiegel als erhöht anzusehen ist, spielen auch Alter und Geschlecht des Patienten eine Rolle. ZÖLLNER (175) bezeichnete 1959 Gesamt-Cholesterinwerte im Serum zwischen 150-260 mg% als normal, während KATTERMANN (72) 1970 den Bereich, in dem

sich 90 % seiner untersuchten Patienten bewegten, z.B. für Männer über 60 Jahren mit 183-328 mg% angab. Derselbe Verfasser (74) schlug 1973 jedoch als Kompromiß vor, für die in der ärztlichen Praxis am häufigsten vertretene Altersgruppe 30-60 Jahre 250 mg% als oberen Grenzwert zu betrachten, und darüberliegende Werte als behandlungsbedürftig anzusehen.

Auch bei der Bestimmung der Cholesterinwerte empfiehlt sich vor der Blutentnahme eine wenigstens 10-stündige Nahrungskarenz (170).

Phosphatide

Zur Plasma-Phosphatidfraktion gehören die Glycerinphosphatide, bestehend aus Lecithin, Lysolecithin, Kephaline, Inositphosphatide, Cardiolipin, Plasmalogene und das zur Gruppe der Sphingolipoide gehörende Sphingomyelin. Die Glycerinphosphatide haben als gemeinsamen Baustein die Glycerinphosphorsäure, während beim Sphingomyelin das Glycerin durch den Aminoalkohol Sphingosin ersetzt ist.

Die Phosphatide kommen ubiquitär in allen Zellen vor, besonders reichlich in Nervengeweben. Sie besitzen eine zentrale Funktion in den bimolekularen Lipoidschichten des Lipoidproteinkomplexes der Markscheidenlamellen und anderer Membranen. Eine Funktion im Mechanismus des Blutgerinnungssystems wird ihnen ebenso zugeschrieben, wie die Lösungsvermittlung zwischen Lipiden und Eiweiß im Serum (91, 143, 174, 61, 137).

Große Bedeutung besitzen sie bei der Zellatmung und dem Wirkungsmechanismus von Anästhetika und Relaxantien im Zusammenhang mit ihrer Funktion als Baustein biologischer Membranen (12, 14, 68, 98, 113, 116, 137).

In der Therapie finden sogenannte "essentielle Phospholipide" Verwendung zur Prophylaxe bzw. Therapie von Arteriosklerose und Fettleber (1, 137).

Die Leber stellt das zentrale Organ für den Stoffwechsel der Phosphatide dar. Mehr als 80 % der Phosphatide stammen aus der Leber (137), geringere Anteile werden auch in Dünndarm, Niere, Herz, Skelettmuskel und Gehirn synthetisiert (174). Ein Abfall der Phosphatidkonzentration im Serum kann also ein Hinweis auf eine Lebernoxe sein.

Im Serum werden die Phosphatide vorwiegend in α- und ß-Lipoproteiden, in geringem Maße auch in Prae-ß-Lipoproteiden und Chylomikronen transportiert. Eine Ausnahme bildet Lysolecithin, es liegt im Serum an Albumin gebunden vor (137).

Sekundäre Hyperlipoproteinämien mit erhöhten Phosphatidwerten finden sich bei obstruktiven Lebererkrankungen, primärer und sekundärer Leberzirrhose, Hypothyreose, nephrotischem Syndrom und Adipositas (143, 174).

Bei den primären Hyperlipoproteinämien nach FREDRICKSON et al. (49) sind die Phosphatide bei den meisten Typen gleichsinnig mit dem Cholesterin erhöht.

Bei der NIEMANN-PICK-Erkrankung liegt eine Störung des enzymatischen Abbaus des Sphingomyelins vor, was zu einer exzessiven Speicherung dieser Substanz führt (57, 135, 143, 174).

Gesamt-Lipide (GL)

Bei der Bestimmung der Gesamt-Lipide im Serum werden zur Hauptsache Triglyceride, Gesamt-Cholesterin, Phosphatide, Cerebroside, Ganglioside, Carotinoide, Gallensäuren und Steroid-Hormone erfaßt (71, 73, 143). Beim Normolipämiker

machen Triglyceride, Gesamt-Cholesterin und Phosphatide je etwa ein Drittel der GL aus, die übrigen Lipide und Lipoide nur etwa 5 % (73). Die GL-Bestimmung hat ihre Bedeutung als Suchtest (74), jedoch empfiehlt es sich bei erhöhten GL-Spiegeln zur genaueren Abklärung zusätzlich die Triglycerid- und Gesamt-Cholesterin-Spiegel zu untersuchen. Eine mäßige Erhöhung von Triglyceriden oder Gesamt-Cholesterin oder Phosphatiden braucht aufgrund der großen Streubreite der GL-Bestimmung (Normalwerte 400-1000 mg%) (157) keine Erhöhung der GL zur Folge zu haben.

Die GL sind bei Erkrankungen bzw. Zuständen erhöht, die mit stärkerer Erhöhung einer oder mehrerer der genannten Hauptanteile der GL einhergehen. Siehe hierzu die vorhergehenden Abschnitte.

C. Bestimmungen des Lipidstoffwechsels

Das Blut für unsere Bestimmungen wurde grundsätzlich ungestaut und tropfend aus einer Flügelkanüle entnommen, maximal eine Stunde bei +4°C aufbewahrt und dann 10 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Die Stoffe mit einer hohen Stoffwechselrate - unveresterte Fettsäuren, ß-Lipoproteide und freies Glycerin - wurden sofort bestimmt, der Rest des Serums bei -18°C eingefroren und portionsweise bei Bedarf wieder aufgetaut. Zwischen Blutentnahme und Bestimmung vergingen nie mehr als 36 Stunden.

Die Bestimmungen wurden durchgeführt mit einem Photometer EPPENDORF, die Lösungen für die Analysen wurden mit der jeweils kleinstmöglichen Glaspipette pipettiert, die Seren mit den Pipetten des EPPENDORF-Systems.

Als Testansätze kamen die handelsüblichen Biochemica Test-Combinationen der Firma BOEHRINGER MANNHEIM zur Verwendung, bei der Bestimmung der veresterten Fettsäuren die der Firma DR. HEINZ HAURY MÜNCHEN.

Bei jeder Bestimmung wurde ein Testserum unseres Labors mit bekannter Konzentration zur Kontrolle mitanalysiert. Pathologische Werte bzw. starke Abweichungen zwischen den drei Abnahmen wurden mittels Doppelbestimmung überprüft.

Die photometrischen Bestimmungen basieren im Prinzip auf dem Lambert-Beer'schen Gesetz. Die Messung erfolgte bei sämtlichen Bestimmungen gegen einen Leerwert (Ausnahme Gesamt- und freies Glycerin gegen Luft), bei einer Temperatur von 20-25°C, einer Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm und bei Wellenlängen, die den Absorptionsmaxima der jeweils gemessenen Stoffe entsprachen (siehe hierzu die Beschreibung der Methodik der einzelnen Lipidbestimmungen).

Bestimmung der veresterten Fettsäuren

Nach der Methode von GALETTI (55), modifiziert von FRIED und HOEFLMAYR (51, 63) wurden zunächst die Fettsäureester extrahiert und bildeten nach Zugabe von Hydroxylamin in alkalischer Lösung die entsprechenden Hydroxamsäuren, die mit Eisen (III)-chlorid eine rotbraune Farbe ergeben. Dabei ist die Intensität dieser Farbe der Zahl der Esterbindungen proportional.

Die Messung erfolgte gegen einen Leerwert bei einer Wellenlänge von 546 nm, einer Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm und einer Temperatur von 20-25°C.

Normalwerte im Serum: Frauen bis 380 mg/100 ml
Männer bis 430 mg/100 ml (63).

Bestimmung der unveresterten Fettsäuren

Sie erfolgte nach der Methode von DUNCOMBE (37).

Unveresterte Fettsäuren (UFS) bilden beim Schütteln mit Kupfernitrat-Lösung in Chloroform lösliche Kupfersalze. Die Phasen werden getrennt und die obere, wässrige Schicht wird entfernt. Das Kupfer in der unteren, chloroformhaltigen Schicht geht mit Diäthyldithiocarbaminat eine Verbindung ein, deren Farbintensität der Konzentration an UFS proportional ist.

Die Messung erfolgt gegen einen Leerwert bei einer Wellenlänge von 436 nm, einer Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm und einer Temperatur von 20-25°C.

Normalwerte im Serum: 0,09-0,6 mval/1000 ml (37).

Bestimmung der ß-Lipoproteide

Zur Verwendung kam die Methode nach BURSTEIN, SAMAILLE und WATSON (18, 168).

Die Bestimmung erfolgte im Prinzip über das Cholesterin, da die ß-Lipoproteide ca. 35 % Cholesterin enthalten (123). Die ß-Lipoproteide werden zuvor mit Calcium-Ionen und Heparin ausgefällt.

Die Messung erfolgt gegen einen Leerwert bei einer Wellenlänge von 578 nm, einer Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm und einer Temperatur von 20-25°C.

Normalwerte im Serum: 360-640 mg/100 ml (123).

Bestimmung der Gesamtlipide

Die Gesamtlipide wurden nach der Methode von ZÖLLNER und KIRSCH (176) ermittelt; siehe hierzu auch Angaben von CHABROL et al. (23).

Dabei wird das Serum mit Schwefelsäure erhitzt, um nach Zugabe von Vanillinaldehyd und Phosphorsäure eine Rosafärbung zu entwickeln, deren Farbintensität der Lipidkonzentration proportional ist.

Die Messung erfolgt gegen einen Leerwert bei einer Wellenlänge von 546 nm, einer Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm und einer Temperatur von 20-25°C.

Normalwerte im Serum: 400-1000 mg/100 ml (157).

Bestimmung der Phosphatide

Sie erfolgte nach der Methode von ZILVERSMIT und DAVIS (173); siehe dazu auch Angaben von BOGATZKI (13).

Die Phosphatide werden zusammen mit dem Serumeiweiß durch Trichloressigsäure gefällt und vom anorganischen Phosphor durch Zentrifugieren abgetrennt.

Mit Perchlorsäure und Wasserstoffperoxid wird der Niederschlag, genauer der Phosphor, zu Phosphorsäure oxidiert und dann in Anwesenheit von Schwefelsäure und Salpetersäure mit Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat in eine gelbgefärbte komplexe Verbindung übergeführt, deren Farbintensität der Phosphatkonzentration proportional ist.

Die Messung erfolgt gegen einen Leerwert bei einer Wellenlänge von 405 nm, einer Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm und einer Temperatur von 20-25°C.

Normalwerte im Serum: 150-250 mg/100 ml (176).

Bestimmung des Gesamt-Cholesterins, des freien und des veresterten Cholesterins

1. Gesamt-Cholesterin

Die Methode beruht auf Angaben von WATSON, LEFFLER und ZAK et al. (168, 172).

Es handelt sich dabei im Prinzip um eine Liebermann-Burchard-Reaktion, wobei sich bei der Bestimmung des Gesamt-Cholesterins eine Eiweißfällung erübrigt.

Freies und verestertes Cholesterin bilden mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure blaugrüngefärbte Verbindungen, deren Farbintensität der Cholesterinkonzentration proportional ist.

Die Messung erfolgt gegen einen Leerwert bei einer Wellenlänge von 578 nm, einer Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm und einer Temperatur von 20-25°C.

Normalwerte im Serum: 150-260 mg/100 ml (175).

2. Freies Cholesterin

Zunächst wird mit Isopropylalkohol aus dem Serum das Eiweiß gefällt und anschließend mit Digitoninlösung das freie Cholesterin. Im Niederschlag erfolgt die Bestimmung des freien Cholesterins analog der des Gesamt-Cholesterins.

3. Verestertes Cholesterin

Seine Konzentration wird rechnerisch ermittelt durch Subtraktion des freien Cholesterins vom Gesamt-Cholesterin.

Normalwerte im Serum: 60-80 % des Gesamt-Cholesterins (127).

Bestimmung der Triglyceride, des Gesamt-Glycerins und des freien Glycerins

Zur Verwendung kam die Methode nach EGGSTEIN, KREUTZ, SCHMIDT und von DAHL (40, 41, 138), bei der die Triglyceride enzymatisch über ihren Glycerin-Gehalt bestimmt werden.

1. Gesamt-Glycerin

Das nach der Verseifung entstandene Glycerin wird in einer durch Glycerokinase katalysierten Reaktion durch ATP zu Glycerin-1-phosphat phosphoryliert. Das hierbei entstandene ADP wird mittels Pyruvat-Kinase durch Phosphoenol-pyruvat unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt. Pyruvat wird durch $NADH+H^+$ mittels Lactat-Dehydrogenase zu Lactat reduziert, wobei $NADH+H^+$ zu NAD^+ oxydiert wird.

Die bei dieser Reaktion verbrauchte Menge an $NADH+H^+$ ist äquivalent der Glycerin-Menge.

Die Messung erfolgt gegen Luft bei einer Wellenlänge von 366 nm, einer Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm und einer Temperatur von 20-25°C.

Die Berechnung der Konzentration erfolgt mittels eines entsprechenden Faktors bei der o.a. Wellenlänge, der die Serumverdünnung berücksichtigt.

Normalwerte im Serum: 8,52 - 20,48 mg/100 ml (41).

2. Freies Glycerin

Bei dieser Bestimmung wird das Serum ohne vorherige Verseifung eingesetzt. Ansonsten verläuft die Analyse analog der des Gesamt-Glycerins.

Normalwerte im Serum: 0,505-1,705 mg/100 ml (41).

3. Triglyceride

Die Bestimmung der Konzentration der Triglyceride im Serum erfolgt über seinen Glycerin-Anteil, d.h. über die Errechnung des Glycerid-Glycerins. Das Glycerid-Glycerin erhält man durch Subtraktion der Konzentration des freien Glycerins von der des Gesamt-Glycerins. Das mittlere Molekulargewicht der Serum-Triglyceride beträgt 885 g/Mol, das von Glycerin 92,1 g/Mol, also das Verhältnis von Glycerin zu den Triglyceriden 9,61 und damit die Konzentration (c) der Triglyceride im Serum:

$$c = 9{,}61 \cdot \text{Glycerid-Glycerin (mg/100 ml)}$$

Normalwerte im Serum: 74-172 mg/100 ml (41).

D. Methodik der klinischen Untersuchungen

Das Blut für unsere oben beschriebenen Bestimmungen gewannen wir von insgesamt 30 stationär aufgenommenen, operativen Patienten der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Tübingen.

24 Patienten erhielten nach Praemedikation mit Atropin und einer Kombination von Fentanyl und Droperidol (THALAMONAL^{R})[1] eine Kombinationsnarkose bestehend aus Natriumgammahydroxibutyrat und dem Analgetikum Pentazocin (FORTRAL^{R})[2]. 22 Patienten erhielten außerdem Xylit- oder Tutofusin-Infusionen. Insgesamt 4 Patienten mußten zusätzlich noch mit 100 mg Succinylcholin relaxiert und kontrolliert mit einem Lachgas-/Sauerstoff-Gemisch beatmet werden.

Die Mengen der verwendeten Medikamente betrugen im allgemeinen:

Praemedikation: 0,5 mg Atropin i.m.
2 ml THALAMONAL^{R} i.m. (die Dosis mußte in vier Fällen auf 1,5 ml und in einem Fall auf 1,0 ml reduziert werden)

GHB: 70 mg/kg Körpergewicht (bei Bedarf wurden Dosen von jeweils maximal 2 ml GHB nachinjiziert)

Pentazocin: 1 mg/kg Körpergewicht (wobei wir eine Gesamtdosis von 60 mg möglichst nicht überschritten)

---

[1] registriert als THALAMONAL^{R} bei Janssen GmbH, Düsseldorf

[2] registriert als FORTRAL^{R} bei Winthrop GmbH, Frankfurt

Wir entnahmen jedem Patienten dreimal je 30 ml venöses Blut zu folgenden Zeitpunkten:

- unmittelbar vor Narkoseeinleitung
- 15 min nach Narkoseeinleitung
- 60 min nach Narkoseeinleitung.

Um den Patienten unnötigen Stress durch Angst oder Schmerz zu ersparen, erfolgte die erste Abnahme grundsätzlich nach erfolgter Praemedikation.

Unsere Patienten waren zwischen 17 und 63 Jahre alt, 16 davon waren unter 40 Jahren, 8 über 40 Jahren. 9 Patienten waren weiblichen und 15 männlichen Geschlechts, bei 7 Patienten konnten alle drei Blutentnahmen vor der Operation gewonnen werden, bei 17 hatte die Operation bei der zweiten und dritten Abnahme bereits begonnen.

Bei unserem Patientengut bestand bei 11 Patienten keine Grunderkrankung, bei 11 Patienten mußte eine Fraktur des Gesichtsschädels versorgt werden, zwei Patienten hatten einen Tumor (Fibrom, Odontom).

Zur Feststellung möglicher Auswirkungen der Medikamente GHB, Pentazocin und der Praemedikation entnahmen wir Blut bei jeweils zwei weiteren Patienten, die entweder nur GHB oder nur Pentazocin oder nur GHB mit Praemedikation jeweils in oben angeführter Dosierung erhalten hatten.

Alle Patienten waren vom Vorabend her nüchtern, bei keinem bestand gewohnheitsmäßig starker Genuß von Alkohol, Koffein oder Nikotin. Bei allen Patienten dauerte die Narkose auch bei der dritten Blutentnahme noch an. Sie alle standen unter dauernder Beobachtung, wobei besonderes Augenmerk auf Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und alle Nebenwirkungen der Medikamente, Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz, ebenso wie auf Auslösbarkeit von Reflexen gelegt wurde.

III. ERGEBNISSE

A. Allgemeine Vorbemerkungen

Bei 24 Patienten, die eine definierte Natriumgammahydroxibutyrat-/Pentazocin-Narkose mit vorheriger Praemedikation erhalten hatten, wurde das Serum auf Veränderungen der Lipidspiegel untersucht und diese Veränderungen statistisch berechnet.

Die Statistik umfaßte für jeden Parameter sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Einzelkollektiven entsprechend den drei Abnahmezeitpunkten die Berechnung:

1.) der Mittelwerte und ihrer Standardabweichungen,
2.) der Signifikanz zweier Mittelwerte im paarweisen t-Test nach "Student", wobei die Werte vor der Narkoseeinleitung (A) mit den Werten 15 min nach Narkoseeinleitung (B) verglichen wurden, sowie diese Werte mit den Werten 60 min nach Narkoseeinleitung (C). Wenn nötig, wurden zusätzlich noch A mit C verglichen.

Die Signifikanz des Unterschiedes zweier Mittel im Vergleich zu zufälligen Abweichungen wird in p, d.h. Wahrscheinlichkeitsgraden, angegeben. In der vorliegenden Untersuchung werden p-Werte als signifikant angesehen, wenn p kleiner 0,05 ist, d.h. wenn die Wahrscheinlichkeit, daß das Ergebnis auf Zufall beruht, kleiner als 5 % ist.

B. Voruntersuchungen

Bei der Bestimmung der Parameter des Lipidstoffwechsels der beiden Patienten, die nur GHB erhalten hatten, ergab sich für die unveresterten Fettsäuren und für das freie Glycerin ein deutlicher Abfall gegenüber dem Ausgangswert, während die Werte der übrigen Parameter sich innerhalb der Fehlerbreite der jeweiligen Methode hielten. Alle Werte waren innerhalb der Normgrenzen des entsprechenden Parameters.

Die beiden Patienten mit Praemedikation und GHB zeigten einen Abfall der Werte bei Gesamt-Lipiden, unveresterten Fettsäuren, veresterten Fettsäuren und Triglyceriden. Die übrigen Parameter verhielten sich konstant.

Nach der alleinigen Gabe von Pentazocin sank bei den Werten für Gesamt-Lipide der zweite Wert gegenüber dem Ausgangswert ab, während der dritte Wert wieder die Ausgangshöhe erreichte. Dieses Verhalten zeigte sich in schwächerer Ausprägung ebenfalls bei den Triglyceriden und dem Gesamt-Glycerin. Die Werte für die veresterten Fettsäuren fielen gegenüber dem Ausgangswert ab, während die des freien Glycerins gegenteiliges Verhalten zeigten.

	GHB			Praemed+GHB			Pentazocin		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Gesamt-Lipide	1142	973	966	795	657	556	711	522	705
unveresterte FS	0,36	0,25	0,19	0,61	0,28	0,18	0,41	0,43	0,43
veresterte FS	471	434	358	291	166	156	344	274	277
Triglyceride	140	115	109	109	79	41	95	81	94
Gesamt-Glycerin	15,95	12,93	12,15	12,37	9,09	5,44	10,95	9,61	11,02
freies Glycerin	1,36	0,99	0,77	1,04	0,91	1,19	1,07	1,19	1,25
Gesamt-Cholesterin	218	213	203	175	166	167	181	178	175
freies Cholesterin	65	61	60	54	48	46	43	42	41
verestertes Cholesterin	153	152	143	122	119	122	139	136	135
Phosphatide	273	281	265	196	192	181	217	219	219
ß-Lipoproteide	370	362	337	346	328	300	254	259	266

A = vor Narkosebeginn

B = nach 15 min

C = nach 60 min

C. Einzelergebnisse der Bestimmungen des Lipidstoffwechsels

Gesamt-Lipide

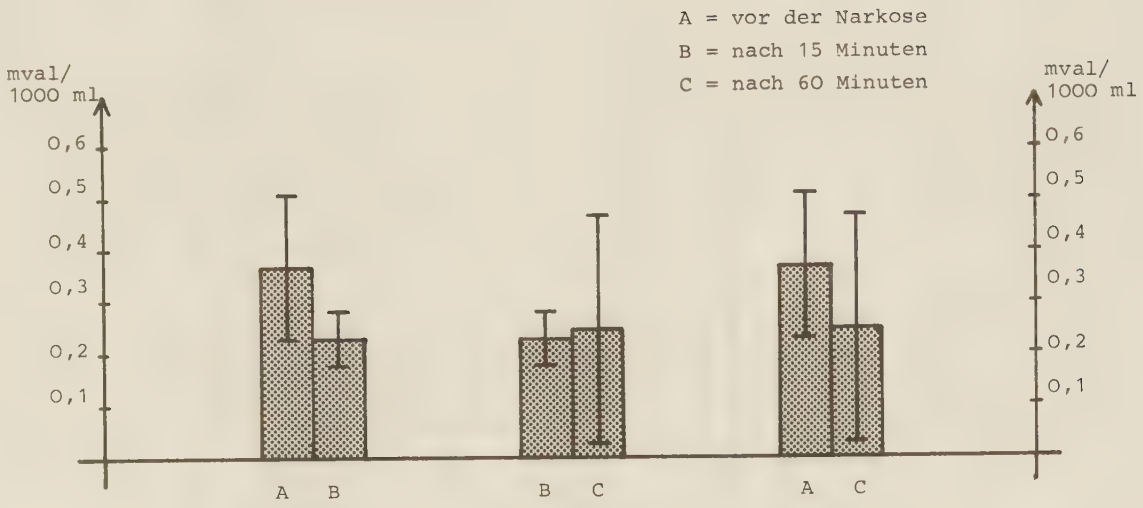
Dieser Parameter zeigte bei allen Kollektiven einen leichten Abfall gegenüber dem Ausgangswert, der jedoch nicht signifikant war und sich innerhalb der Fehlerbreite dieser Methode hielt. Insgesamt lagen die Werte innerhalb der Normgrenzen.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	693 ± 105	651 ± 104	644 ± 129
Männer	657 ± 94	615 ± 96	608 ± 124
Frauen	749 ± 103	709 ± 92	701 ± 121
unter 40 Jahren	683 ± 113	639 ± 115	615 ± 133
über 40 Jahren	712 ± 94	675 ± 79	698 ± 108
praeop.	727 ± 92	625 ± 79	615 ± 118
intraop.	679 ± 110	663 ± 113	657 ± 135

Unveresterte Fettsäuren

In allen Kollektiven fiel der zweite Wert gegenüber dem Ausgangswert ab, beim Kollektiv mit praeoperativen Blutentnahmen sogar signifikant, während der dritte Wert bei den Kollektiven Frauen, unter 40 Jahren, intraoperative Abnahme den Ausgangswert übertraf, bei den Kollektiven Männern, über 40 Jahren und praeoperative Abnahme zwar den zweiten Wert übertraf, den Ausgangswert jedoch nicht erreichte. Insgesamt lagen die Werte im Normbereich.

Abbildung 1: Verhalten der unveresterten Fettsäuren
praeoperatives Kollektiv



n = 7
P < 0,05

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	0,42 ± 0,17	0,36 ± 0,20	0,42 ± 0,27
Männer	0,42 ± 0,16	0,32 ± 0,21	0,36 ± 0,24
Frauen	0,42 ± 0,19	0,42 ± 0,17	0,52 ± 0,30
unter 40 Jahren	0,41 ± 0,18	0,37 ± 0,22	0,45 ± 0,28
über 40 Jahren	0,45 ± 0,13	0,33 ± 0,17	0,35 ± 0,24
praeop.	0,37 ± 0,14	0,23 ± 0,05	0,25 ± 0,22
intraop.	0,45 ± 0,18	0,41 ± 0,21	0,49 ± 0,26

Veresterte Fettsäuren

Bei allen Kollektiven zeigte sich eine leichte Zunahme der Werte, die jedoch keine Signifikanz aufwies. Die Männer hatten niedrigere Spiegel als die Frauen, dasselbe Verhalten fand sich zwischen praeoperativer und intraoperativer Gruppe. Die Werte überschritten insgesamt nicht die Normgrenzen.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	251 ± 83	253 ± 114	277 ± 103
Männer	256 ± 169	248 ± 161	274 ± 159
Frauen	306 ± 78	320 ± 144	336 ± 104
unter 40 Jahren	253 ± 99	255 ± 141	257 ± 106
über 40 Jahren	247 ± 45	250 ± 36	314 ± 94
praeop.	229 ± 85	214 ± 77	240 ± 95
intraop.	261 ± 83	270 ± 126	293 ± 106

Triglyceride

Auch hier ein minimaler Anstieg in allen Kollektiven; er zeigte jedoch kein signifikantes Verhalten. Die Werte bewegten sich innerhalb der Norm.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	94 ± 37	94 ± 35	101 ± 38
Männer	90 ± 31	91 ± 29	99 ± 36
Frauen	101 ± 47	100 ± 44	105 ± 43
unter 40 Jahren	96 ± 41	97 ± 38	104 ± 39
über 40 Jahren	91 ± 32	88 ± 29	97 ± 39
praeop.	84 ± 40	90 ± 40	104 ± 37
intraop.	99 ± 36	96 ± 34	100 ± 39

Gesamt-Glycerin

Alle Kollektive wiesen einen geringfügigen Anstieg der Werte ohne Signifikanz auf. Die Werte hielten sich innerhalb der Normgrenzen.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	10,71±3,76	10,69±3,64	11,73±3,97
Männer	10,25±3,08	10,28±2,98	11,37±4,03
Frauen	11,44±4,75	11,32±4,61	12,28±4,05
unter 40 Jahren	10,88±4,13	10,36±4,02	11,83±4,04
über 40 Jahren	10,40±3,19	10,19±2,96	11,53±4,09
praeop.	9,83±4,04	10,15±3,94	11,86±4,04
intraop.	11,10±3,70	10,92±3,61	11,67±4,07

Freies Glycerin

Bei der Gruppe mit intraoperativen Blutentnahmen fand sich ein signifikanter Anstieg zwischen Ausgangswert und Wert nach 60 Minuten. Die praeoperative Gruppe zeigte demgegenüber einen deutlichen, jedoch nicht signifikanten Abfall der Werte. In allen anderen Kollektiven zeigte sich wieder ein diskreter, nicht signifikanter Anstieg der Werte. Alle Werte entsprachen der Norm.

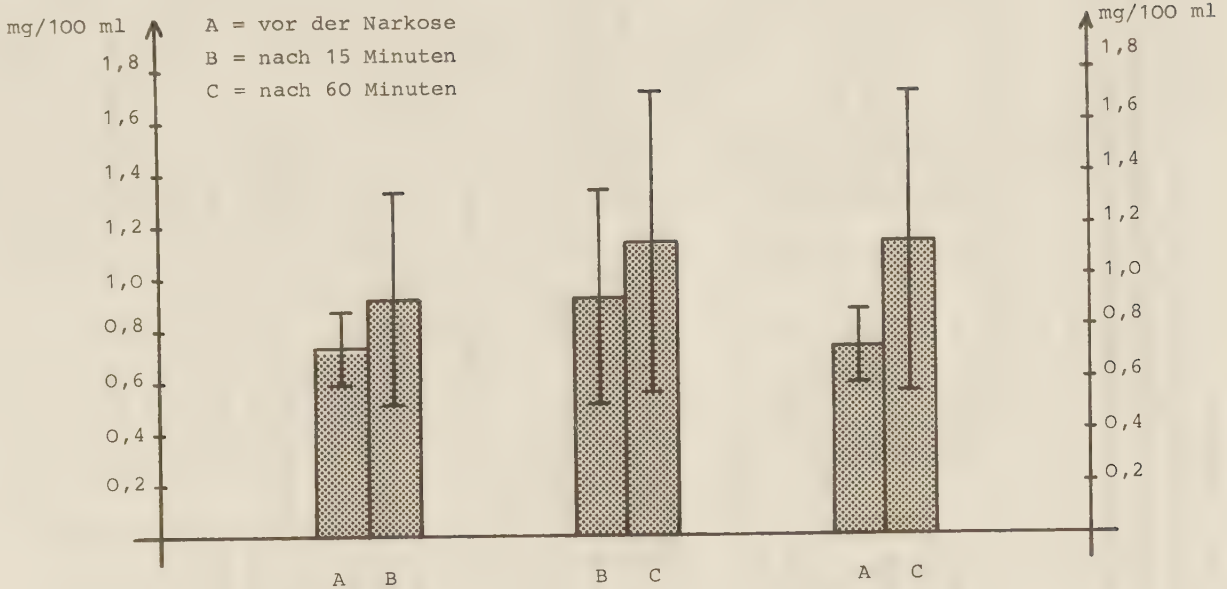
	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	0,87 ± 0,32	0,88 ± 0,39	1,04 ± 0,55
Männer	0,86 ± 0,33	0,78 ± 0,30	0,99 ± 0,55
Frauen	0,89 ± 0,31	1,04 ± 0,49	1,12 ± 0,59
unter 40 Jahren	0,89 ± 0,37	0,87 ± 0,42	0,99 ± 0,46
über 40 Jahren	0,83 ± 0,17	0,88 ± 0,34	1,13 ± 0,75
praeop.	1,16 ± 0,40	0,79 ± 0,35	0,84 ± 0,47
intraop.	0,73 ± 0,14	0,92 ± 0,41	1,13 ± 0,58

Gesamt-Cholesterin

Die Werte für Gesamt-Cholesterin zeigten keine signifikanten Abweichungen. Alle Werte befanden sich innerhalb des Normbereichs. Das Kollektiv der Männer hatte niedrigere Werte als das der Frauen, die Gruppe der jüngeren Patienten zeigte niedrigere Cholesterinspiegel als die der älteren.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	179 ± 39	172 ± 30	179 ± 37
Männer	167 ± 27	164 ± 25	174 ± 35
Frauen	200 ± 50	185 ± 34	188 ± 40
unter 40 Jahren	173 ± 43	167 ± 33	166 ± 32
über 40 Jahren	192 ± 32	181 ± 23	206 ± 33
praeop.	172 ± 26	156 ± 18	173 ± 38
intraop.	182 ± 44	178 ± 32	182 ± 37

Abbildung 2: Verhalten des freien Glycerins
intraoperatives Kollektiv



n = 17
P < 0,05

Freies Cholesterin

Der geringfügige Abfall in allen Kollektiven war nicht signifikant. Es zeigte sich dasselbe geschlechtsspezifische und altersabhängige Verhalten wie beim Gesamt-Cholesterin. Alle Werte entsprachen der Norm.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	51 ± 11	49 ± 11	47 ± 15
Männer	49 ± 11	47 ± 12	45 ± 14
Frauen	55 ± 10	54 ± 9	50 ± 16
unter 40 Jahren	48 ± 11	48 ± 12	44 ± 17
über 40 Jahren	57 ± 8	53 ± 8	52 ± 10
praeop.	52 ± 9	49 ± 7	49 ± 10
intraop.	51 ± 12	50 ± 13	46 ± 17

Verestertes Cholesterin

Auch hier wieder dasselbe Verhalten wie beim Gesamt-Cholesterin in bezug auf Signifikanz, Geschlechtsspezifität, Altersabhängigkeit und Normbereich.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	129 ± 34	122 ± 25	133 ± 30
Männer	118 ± 22	117 ± 21	129 ± 29
Frauen	146 ± 43	131 ± 29	138 ± 33
unter 40 Jahren	125 ± 37	119 ± 27	122 ± 26
über 40 Jahren	136 ± 26	129 ± 19	154 ± 29
praeop.	121 ± 22	107 ± 16	125 ± 32
intraop.	132 ± 38	129 ± 25	136 ± 30

Phosphatide

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen, in allen Gruppen jedoch eine geringfügige Abnahme der Phosphatidspiegel. Alle Werte bewegten sich innerhalb des Normbereichs.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	243 ± 49	224 ± 55	226 ± 63
Männer	245 ± 58	223 ± 65	227 ± 76
Frauen	240 ± 30	225 ± 38	225 ± 35
unter 40 Jahren	241 ± 58	225 ± 65	220 ± 75
über 40 Jahren	247 ± 22	222 ± 33	239 ± 25
praeop.	235 ± 28	214 ± 28	210 ± 34
intraop.	247 ± 55	228 ± 64	233 ± 71

ß-Lipoproteide

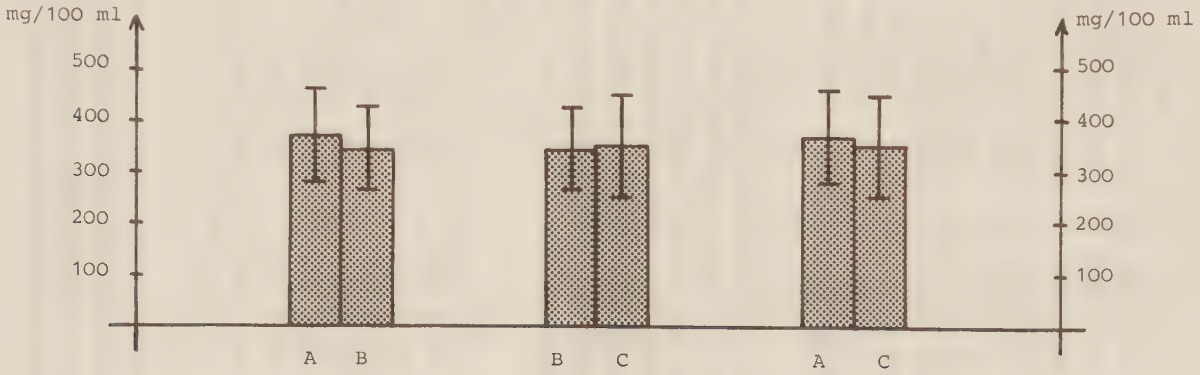
Alle ermittelten Werte der ß-Lipoproteide streuten um die von PRELLWITZ und KOETTGEN (123) angegebene untere Normgrenze. Methodische Fehler sind ausgeschlossen. Eine Kontrolle mit gesunden Normalpersonen sowie gleichzeitige Mitbestimmung von Testseren unseres Labors mit bekannter Konzentration ergab Übereinstimmung mit unseren ermittelten Werten. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse war relativ gut.

In allen Kollektiven zeigte sich eine diskrete Abnahme ohne Signifikanz.

	vor Narkose	nach 15 min	nach 60 min
Gesamt	369 ± 86	345 ± 85	349 ± 101
Männer	356 ± 66	333 ± 77	327 ± 93
Frauen	390 ± 112	366 ± 98	386 ± 109
unter 40 Jahren	350 ± 83	335 ± 88	341 ± 96
über 40 Jahren	407 ± 82	366 ± 78	367 ± 115
praeop.	374 ± 88	337 ± 67	317 ± 90
intraop.	366 ± 87	349 ± 93	363 ± 105

Abbildung 3: Verhalten der ß-Lipoproteide
Gesamt-Kollektiv

A = vor der Narkose
B = nach 15 Minuten
C = nach 60 Minuten



n = 24
keine Signifikanz

D. Klinische Ergebnisse

1. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

GHB wurde über eine Zeitspanne von drei Minuten langsam intravenös injiziert. Die Dauer des Wirkungseintritts variierte danach zwischen sofort und maximal 30 Minuten.

Im einzelnen ergaben sich folgende Zeiten:

Ende der Injektion	2 Patienten
1. Minute nach I.	5 "
2. " " "	4 "
3. " " "	3 "
4. " " "	7 "
5.,6.,7." " "	je 2 Patienten
10. Minute " "	1 Patient
15. " " "	1 "
30. " " "	1 "

Den Extremwert von 30 Minuten lieferte eine nicht praemedizierte junge Patientin, die sich in einem starken Erregungszustand befand. Erst nach der doppelten GHB-Dosis trat hier die Narkose ein.

Bei den Patienten, die vor der Operation über 60 Minuten beobachtet werden konnten, wirkte unsere Standarddosierung von 70 mg/kg Körpergewicht 60 bis 70 Minuten lang, danach mußte für die Operation erneut GHB gegeben werden.

Bei den Patienten, bei denen wir erst intraoperativ unsere Blutentnahmen vornehmen konnten, war eine Aussage über die Wirkungsdauer schwieriger, da wir natürlich diese Patienten nicht aufwachen lassen durften, um dann erst nachzuinjizieren.

Wir nahmen deshalb als Anzeichen des Wirkverlustes Anstieg von Pulsfrequenz und Blutdruck sowie deutliche Schmerzreaktionen an.

Allen Patienten dieser Gruppe mußte GHB nachgespritzt werden. In fünf Fällen ergab sich so eine Gesamtdosis von 90 mg/kg Körpergewicht, in zwei Fällen von 100 mg/kg Körpergewicht.

Das Erwachen aus der GHB-Narkose war schlagartig. Die Patienten waren sofort ansprechbar und sowohl zeitlich als auch örtlich orientiert. Alle Patienten, auch diejenigen, die unter starken Nebenwirkungen gelitten hatten, gaben an, gut geschlafen zu haben und konnten sich für den Zeitraum der Operation an nichts erinnern.

2. Kreislaufgrößen, Atmung, Reflexe

Systolischer und diastolischer Blutdruck wurden alle fünf Minuten gemessen. In fünf Fällen sank der systolische Druck um mehr als 10 mm Hg ab, einmal maximal 40 mm Hg, in drei Fällen stieg er um mehr als 10 mm Hg, einmal maximal 30 mm Hg. In 16 Fällen blieb er konstant. Der diastolische Druck änderte sich bei allen Patienten praktisch nicht.

Die Pulsfrequenz blieb ebenfalls in den meisten Fällen konstant, lediglich in 4 Fällen kam es zu einem Anstieg von maximal 28/min und in zwei Fällen zu einem Abfall von maximal 24/min.

Alle Patienten atmeten in Narkose sowohl vor als auch während der Operation tief und ruhig. Ihnen gemeinsam war eine Schnarchatmung, hervorgerufen durch einen leichten Tonusverlust der Zungen- und Mundbodenmuskulatur. Durch entsprechende Lagerung ließ sich das Schnarchen in den meisten Fällen beseitigen. Bei der Hälfte der Patienten blieb die Atemfrequenz konstant, bei der anderen Hälfte

sank sie leicht ab bei gleichzeitiger Vertiefung der Atmung, im ausgeprägtesten Fall von 16 auf 10 Atemzüge pro Minute. Bei vier Patienten beobachteten wir direkt nach Injektion von Pentazocin das Auftreten einer Lippencyanose. Diese Atemdepression sahen wir als Wirkung von Pentazocin an, was in der Literatur bestätigt wird (17, 32, 34, 35, 109, 163). Haut und Akren waren gut durchblutet und boten keinen Anhalt für mangelnde Sauerstoffversorgung.

Bei allen 15 Patienten, bei denen wir den Cornealreflex prüften, war dieser auslösbar, der Lidreflex dagegen nur bei drei Patienten. Die Pupillen zeigten auf Lichtreize keine Reaktion. Trotz Atropingabe als Teil der Praemedikation hatten alle Patienten mehr oder weniger enggestellte Pupillen.

Bei 10 Patienten prüften wir Bicepssehnen- und Patellarsehnenreflex. Sie waren in keinem Fall auslösbar.

3. Nebenwirkungen

Die von uns beobachteten Nebenwirkungen manifestierten sich als übermäßige Speichelsekretion, Würgen, Erbrechen und extrapyramidale Bewegungsautomatismen. Sie traten bei insgesamt 18 Patienten auf.

Bei drei Patienten sahen wir starken Speichelfluß. Diese drei gehörten zu einer Gruppe von sieben Patienten, bei denen es zu leichtem Würgen kam. Bei zwei weiteren Patienten führte die GHB-Gabe zu schwerem Erbrechen. Diese Nebenwirkungen konnten durch Nachinjektion von 0,25 bzw. 0,5 mg Atropin i.v. sofort beseitigt werden.

Die Art der Nebenwirkungen, die bei diesen Patienten im Vergleich zu denen ohne Nebenwirkungen stärkere Engstellung der Pupillen sowie die Beseitigung der Symptome durch Atropin lassen einen stark erhöhten Vagustonus wahrscheinlich werden.

13 Patienten zeigten unwillkürliche Bewegungen hauptsächlich der Extremitäten, seltener auch des Gesichts und des Halses. Leicht ausgeprägt und maximal drei Minuten dauernd waren diese Erscheinungen bei neun Patienten, bei vier Patienten jedoch 4, 5, 10 und 15 Minuten. In einem Fall kam es sowohl in der Einschlaf- als auch in der Aufwachphase zu einem lauten Heulen und Stöhnen, ohne daß sich der Patient nachher daran erinnern konnte. In der Einschlafphase konnte diese Erscheinung durch Gabe von Pentazocin sofort beseitigt werden.

IV. DISKUSSION

A. Diskussion der Methode

Die vorliegende Arbeit hatte zur Aufgabe, den Einfluß von GHB auf Parameter des menschlichen Lipidstoffwechsels während Narkose zu untersuchen. Da die Untersuchungen am Menschen während Narkose und Operation durchgeführt wurden, mußten wir, anders als dies im Tierversuch möglich gewesen wäre, eine Praemedikation vorausschicken. Wir verwendeten hierzu Atropin und eine Kombination von Fentanyl und Droperidol. Die Praemedikation wurde grundsätzlich so zeitig gegeben, daß sie bei der Abnahme der Ausgangswerte bereits wirkte.

Die von uns gewählte niedrige GHB-Dosierung von 70 mg/kg Körpergewicht wirkt nicht analgetisch (19, 78, 80, eigene Ergebnisse). Deshalb mußten wir zusätzlich ein Analgetikum geben, wobei unsere Wahl auf Pentazocin fiel. Somit wurde die Narkose mit zwei Wirkstoffen durchgeführt, was bedeutet, daß Veränderungen bei den Blutentnahmen 15 bzw. 60 Minuten nach Narkoseeinleitung sowohl von GHB als auch von Pentazocin verursacht sein könnten.

Es liegt jedoch eine Anzahl von Arbeiten vor, anhand derer sich kein Anhalt für hämatologische, hepatische oder renale Anomalien bzw. Toxizität ergibt (4, 24, 34, 86, 88, 104). STOLZ und JUNGER (147) fanden keine Veränderung der Kreislaufsituation. In der bislang einzigen Arbeit, bei der auch ein Parameter des Lipidstoffwechsels untersucht wurde, fanden LEVY et al. (89) keine Änderung des Gesamt-Cholesterins unter Pentazocingabe. MATTS et al. (104) fanden jedoch einen signifikanten Abfall der BSG.

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten führten wir während der postoperativen Phase keine Untersuchungen mehr durch. Dies scheint uns gerechtfertigt zu sein wegen der raschen Verteilung von GHB im Organismus (9), dem Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Dosis nach ca. einer Stunde und der raschen Metabolisierung und Eliminierung von GHB (166). Des weiteren unterliegen Patienten im postoperativen Verlauf mannigfaltigen Einflüssen, wobei an erster Stelle Gabe von Medikamenten zu nennen wäre, so daß letzten Endes keine Aussage mehr über die alleinige Wirkung des von uns verwendeten Narkotikums gemacht werden könnte.

Freies Glycerin, unveresterte Fettsäuren und ß-Lipoproteide - Stoffe mit einer hohen Stoffwechselrate - wurden sofort nach der letzten Blutentnahme bestimmt. Das restliche Serum wurde bei $-18^{o}C$ eingefroren und bei Bedarf portionsweise aufgetaut. Es vergingen jedoch nie mehr als 36 Stunden zwischen Blutentnahme und Analyse. Ein Konzentrationsverlust durch Einfrieren und Auftauen bzw. eventuell anwesende Enzyme im Serum müßte somit alle Parameter zu allen Zeiten gleich verändern und hätte somit für unsere Arbeit keine Bedeutung.

B. Diskussion der Veränderungen des Lipidstoffwechsels

Unter Halothan-Narkose fanden mehrere Autoren einen teilweise signifikanten Abfall aller Cholesterinfraktionen, der Gesamtlipide, der VFS, der Triglyceride und des Gesamt-Glycerins (56, 58, 97, 133, 134, 155, 156), während UFS und freies Glycerin signifikant anstiegen (27, 94, 95, 134). Einen leichten Abfall der UFS fand FUJIHARA (52) bei hypocapnischer Alkalose. Einen signifikanten Abfall der UFS fanden OYAMA et al. (120) während Ethrane-Narkose, im Aufwachraum tendierte der Parameter jedoch zum Ansteigen.

Während Äther-Narkose fanden COOPERMAN (27) sowie TAKAZAWA (151) keine merklichen Veränderungen der UFS-Konzentrationen, während HASHIMOTO (58) bei Äther-Plasma-Werten unter 90 mg% UFS steigen und über 90-100 mg% UFS fallen sah. Gesamt-Cholesterin zeigte einen leichten Abfall, während Triglyceride praktisch unverändert blieben. VOLYNSKY et al. (164) fanden einen Abfall der endogenen Cholesterinbiosynthese.

Unter Cyclopropan-Narkose zeigte sich während der ersten Stunde eine zweifache Erhöhung der UFS-Konzentration, was durch betaadrenerge Blockade verhindert werden konnte (27).

Methoxyfluran erzeugte während und nach Narkose eine Erhöhung der UFS-Spiegel, Glycerol stieg dagegen erst in der Erholungsphase an (96, 97).

Bei dem intravenösen Narkotikum Hexobarbital zeigte sich ein Abfall der gesamten Cholesterinfraktion sowie der Triglyceride (114), nach 6 Stunden begannen die Cholesterinwerte zu steigen und erreichten nach 24 Stunden den Ausgangswert (22).

Ein signifikanter Abfall aller Cholesterin-Fraktionen zeigte sich bei Thiopental-Narkose (58, 134, 155), während Triglyceride und Gesamt-Glycerin uneinheitliche Tendenz zeigten (134) bzw. praktisch unverändert blieben (58). Die Gesamt-Lipide sanken vor allem in den ersten 30 Minuten signifikant ab (56), UFS und freies Glycerin stiegen signifikant (134). CLARKE et al. (25) fanden dagegen bei Thiopental-Narkose ohne nachfolgende Operation einen signifikanten Abfall der UFS-Konzentration, obwohl Blutzucker und Cortisolwerte unverändert waren.

Während NLA-Narkose sanken Cholesterin, Triglyceride und Gesamt-Glycerin signifikant ab, freies Glycerin und UFS stiegen signifikant nach 15 Minuten (133, 134). Andere Autoren fanden keine Änderung der Cholesterinwerte (42, 140).

Keine Änderung bei VFS fanden BARUSCO et al. (5) nach Gabe von Diazepam.

FREGNAN et al. (50) fanden bei Frauen mit Sectio caesarea einen im Verlauf einer GHB-Narkose allmählich fortschreitenden Abfall bei Gesamt-Lipiden, Glyceriden, Phospholipiden, freiem und verestertem Cholesterin und UFS; einen niederen Stand derselben Fraktionen im Plasma 24 Stunden postoperativ.

Bei unseren eigenen Untersuchungen konnten wir die Ergebnisse von FREGNAN et al. (50) in bezug auf den leichten Abfall bei Gesamt-Lipiden, Phospholipiden, freiem Cholesterin und UFS bestätigen, wobei letztgenannter Parameter im Kollektiv mit praeoperativer Blutentnahme sogar signifikant abgefallen war. VFS, Triglyceride und Gesamt-Glycerin zeigten einen geringfügigen Anstieg, das freie Glycerin stieg sogar signifikant an in der Gruppe mit intraoperativen Blutentnahmen, während jedoch bei der

Gruppe mit praeoperativen Blutentnahmen wie bei den UFS ein deutlicher, hier jedoch nicht signifikanter Abfall der Werte zu verzeichnen war. Gesamt- und verestertes Cholesterin zeigten keine Veränderungen, die ß-Lipoproteide nahmen diskret ab.

In einer Reihe von Übersichtsarbeiten befassen sich die Autoren (11, 16, 26, 30, 69, 90, 149, 159) mit den Wechselbeziehungen von emotionalem Stress, Anästhesie, chirurgischen Traumen auf Endocrinium und Stoffwechsel des Menschen.

Basierend auf der Stress-Konzeption von SELYE (30) werden durch verschiedenste äußere und innere Milieueinwirkungen, durch Reize wie Kälte, Hitze, chirurgische Eingriffe, nervöse Erregungen, psychische Faktoren, Abwehrprozesse auf neuroendokriner Basis ausgelöst, die den Organismus in einen sogenannten Stresszustand versetzen können. Narkotika können als Stressoragentien wirken und zu einer vorübergehenden Veränderung der Hypophysen-NNR-Funktion beitragen.

Den Hormonen, welche die Lipidmobilisation aus dem Fettgewebe steigern und damit die Serumkonzentration an UFS und freiem Glycerin erhöhen (Adrenalin, Noradrenalin, TSH, Thyroxin, Glucagon, ACTH, Cortisol, HGH) steht ein einziges Hormon entgegen, das Insulin, welches die Liponeogenese aus Kohlenhydrat fördert, das periphere Fettgewebe zur Fettneubildung stimuliert und damit den Blutlipidspiegel senkt (143).

HAVEL (60) bezeichnete die Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems als den schnell handelnden Teil einer neurohumoralen Antwort auf Stress, der später unterstützt wird durch ähnliche Effekte von HGH, ACTH und TSH, welche von der Hypophyse sezerniert werden. Mobilisierung von Fett und Hemmung von Insulinsekretion als

Ergebnis erhöhter sympathischer Aktivität dient dazu, den Verbrauch von Kohlenhydraten in Nichtnervengeweben zu erniedrigen und viele anabole Prozesse zu hemmen.

OYAMA et al. (117, 118) fanden unter GHB-Narkose Cortisol und HGH signifikant erhöht, keine Veränderung des Insulins, aber Erhöhung der Blutglucose während Narkose und OP und leichte Erhöhung der UFS während der postoperativen Phase. Im Gegensatz dazu fand MARTINEZ REDING (101) keine Änderung der Nebennieren-Funktion unter GHB. Eine Aussage über die Katecholamine findet sich bei CATTANEO et al. (21), die unter GHB-Narkose die Katecholaminspiegel in der frühen postoperativen Phase vermindert fanden.

MATSUKI et al. (102, 103) fanden während GHB-Narkose und OP keine Veränderungen bei TSH oder Thyroxin.

Unter Droperidol-Pentazocin-Anästhesie und OP fanden OYAMA et al. (119) erhöhte ACTH- und Cortisolwerte.

Der von uns beim freien Glycerin gefundene signifikante Anstieg beim intraoperativen Kollektiv, der leichte Anstieg bei anderen Kollektiven, sowie der leichte Anstieg bei einigen Kollektiven bei den UFS ist durch das oben Ausgeführte zu erklären.

In den Gruppen mit praeoperativer Blutentnahme waren sowohl die UFS als auch freies Glycerin erniedrigt. BAUM et al. (6) fanden bei hypoxischen Welpen eben diese Parameter erniedrigt, während Kältestress beide zum Ansteigen brachte. COSMI et al. (28) fanden bei mütterlichen Meerschweinchen keine signifikante Änderung des Säure-Basen-Gleichgewichts, bei den mittels Kaiserschnitt entbundenen jungen Meerschweinchen jedoch ein signifikant erhöhtes PCO_2.

Bei den UFS-Spiegeln fiel in allen Kollektiven der zweite Wert gegenüber dem hochnormalen Ausgangswert ab. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, daß der emotionale Stress durch die Narkose ausgeschaltet worden war, der chirurgische Eingriff jedoch durch lagern, sterilisieren und abdecken noch nicht sehr weit fortgeschritten war. Die dritte Blutentnahme wurde jeweils nach 60 Minuten vorgenommen, d.h. zu einem Zeitpunkt, an dem das chirurgische Trauma voll zum Tragen gekommen war. Entsprechend war der dritte Wert gegenüber dem zweiten Wert gestiegen. Ein ähnliches, jedoch weniger ausgeprägtes Verhalten fanden wir beim freien Glycerin. CLARKE et al. (25) fanden bei Patienten mit Thiopental-/Lachgas-Narkose ohne OP signifikant verminderte UFS-Spiegel, bei Eingriffen an der Körperoberfläche stiegen die Werte leicht an, um bei intraabdominaler OP nach 60 Minuten eine hochsignifikante Steigerung zu erfahren.

Bei Gesamt-Lipiden, Phospholipiden, freiem Cholesterin und ß-Lipoproteiden fanden wir einen leichten Abfall. STOLZ und HELLER (148) fanden bei ihren Untersuchungen ebenfalls einen Abfall der Parameter des Lipidstoffwechsels unter Narkose und erklärten dies mit einer narkosebedingten Dämpfung des Gesamtstoffwechsels.

Nach PICHLMAYR (122) liegt die entscheidende Wirkung aller Narkotika auf cerebrale Funktionen in einer dosisabhängigen Senkung des Gehirnstoffwechsels um durchschnittlich 20-30%, die bei den i.v. Narkotika von einer äquivalenten Senkung der Durchblutung gefolgt ist. Da die Synthese der Phosphatide teilweise im Gehirn erfolgt (137), resultiert hieraus eine Senkung des Phosphatidspiegels im Plasma. OGAWA (111) untersuchte den Phospholipid-Stoffwechsel an Gehirnrindenschnitten der Ratte und fand dabei eine von Acetylcholin signifikant stimulierte Einlagerung von markiertem anorganischem Phosphat. GHB unterdrückte diesen Acetylcholineffekt

vollständig, während der gleichsinnige Effekt von Noradrenalin nicht beeinflußt wurde. OLTHOFF und KUNZE (113) fanden unter Succinylbischolin einen signifikanten Abfall von Lecithin und Sphingomyelin und erklärten dies mit einer verstärkten Phospholipid-Aufnahme in der neuromuskulären Synapse bzw. Muskelzellmembran.

Bei Triglyceriden, Gesamt-Glycerin und VFS fanden wir einen leichten Anstieg. HELLER und MÖRL (61) wiesen bei Unfallverletzten kurze Zeit nach dem Trauma erniedrigte Triglycerid-Werte nach, die dann eine kontinuierlich ansteigende Tendenz erkennen ließen. Hinsichtlich der VFS überwog der Anteil der Verletzten mit einem Anstieg an den Tagen nach dem Trauma.

Gesamt- und verestertes Cholesterin zeigten bei unseren Untersuchungen keine Veränderungen.

ROBERTSON et al. (130) fanden während operativer Eingriffe dreifach erhöhte Reninwerte gegenüber den Ausgangswerten, OYAMA et al. (121) konnten durch Anästhesie allein die Aldosteronwerte auf das Zweifache der Ausgangswerte erhöhen, durch operative Eingriffe ließen sich diese Werte noch weiter steigern. Der daraus resultierende Plasmaverdünnungseffekt bewirkt einen Abfall von Parametern, bzw. läßt einen Anstieg nicht bzw. nicht so ausgeprägt erscheinen.

C. Diskussion der klinischen Ergebnisse

1. Wirkqualitäten

In der von uns gewählten Dosierung von 70 mg/kg Körpergewicht ließ sich mit GHB Bewußtlosigkeit nicht aber Analgesie erzielen. Erst die zusätzliche Gabe von Pentazocin ließ die Tolerierung chirurgischer Eingriffe zu. In Übereinstimmung mit BROWN (15) brauchten auch wir kein Muskelrelaxans zusätzlich zu GHB zu verwenden.

2. Steuerbarkeit

Bei ausreichend praemedizierten Patienten war die Mehrheit erst nach 3 bis 7 Minuten eingeschlafen. Die Wirkungsdauer unserer definierten Dosierung lag bei durchschnittlich 60 bis 70 Minuten, konnte jedoch im Einzelfall stark abweichen. Andere Autoren benutzten teilweise das Doppelte unserer Dosierung ohne Komplikationen, obwohl FRAHM (48) im Tierversuch eine geringe therapeutische Breite gefunden hatte. Dies alles zeigt, daß GHB wie die anderen intravenösen Narkotika auch den Nachteil der geringen Steuerbarkeit aufweist.

3. Wirkung auf den Kreislauf

MIYAZAKI und FUJITA (106) fanden 1971 bei Anwendung von GHB und Pentazocin eine relativ geringe Kreislaufstabilität bei dieser Kombination. Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, wobei noch zu erwähnen ist, daß von zahlreichen Autoren stabile Kreislaufverhältnisse sowohl bei GHB (2, 10, 85, 92, 93, 141, 144, 146) als auch bei Pentazocin (4, 17, 86, 147, 152) beschrieben wurden. VIRTUE et al. (161) fanden 1966 ebenfalls stabile Kreislaufverhältnisse bei Anwendung von GHB und Atropin.

Wie ein Vergleich der verschiedenen oben angeführten intravenösen Narkotika von SCHORER (139) ergibt, zeigen diese Medikamente alle eine mehr oder weniger ausgeprägte Kreislaufwirkung. Hier liegt also ein wirklicher Vorteil von GHB.

4. Wirkung auf die Atmung

Ein weiterer hervorhebenswerter Vorzug von GHB ist die fehlende Atemdepression bei erhaltener Spontanatmung. Daran änderte auch der Einfluß des atemdepressiv wirkenden Pentazocins meist nichts.

5. Nebenwirkungen

Bei ca. 60 % der Patienten traten Nebenwirkungen in Form von vagotonen Krisen bzw. extrapyramidalen Automatismen, meist Extremitätenkloni, auf. Zur Beseitigung des gesteigerten Vagotonus fanden wir Atropin als Mittel der Wahl. Die extrapyramidalen Symptome während der Einschlaf- und Aufwachphase verschwanden jeweils nach kurzer Zeit von selbst, so daß wir keine weiteren Medikamente einsetzten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 30 operativen Patienten untersuchten wir die Auswirkungen von GHB bzw. GHB und Pentazocin auf den Lipidstoffwechsel des Menschen während Narkose sowie auf einige klinische Parameter.

Es kamen insgesamt 11 Parameter des Lipidstoffwechsels zur Untersuchung. Es fanden sich dabei ein signifikanter Abfall der UFS bei der Gruppe mit praeoperativer Blutentnahme sowie ein signifikanter Anstieg des freien Glycerins bei intraoperativer Blutentnahme. Ansonsten ließen sich keine signifikanten Störungen der Regulationsmechanismen des Lipidstoffwechsels nachweisen.

Im klinischen Teil der Arbeit erwies sich GHB als wirksames Anästhetikum mit den Vorteilen einer minimalen Beeinflussung von Blutdruck und Pulsfrequenz sowie einer fehlenden Atemdepression, so daß nach Gabe von Pentazocin als Analgetikum operative Eingriffe in Spontanatmung durchgeführt werden konnten.

Als Nachteile empfanden wir den späten Wirkungseintritt, die geringe Steuerbarkeit sowie den mit 60 % hohen Prozentsatz an Nebenwirkungen in Form von übersteigertem Vagotonus und extrapyramidalen Enthemmungssymptomen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, C.W.M.:
Modifikation des Aorta-Atheroms und der Fettleber bei Cholesterin-gefütterten Kaninchen durch intravenöse Injektion von gesättigten und mehrfach ungesättigten Lecithinen.
J. Pathol. Bacteriol. 94, 77-87 (1967)

2. APPLETON, P.J. and J.M.B. BURN:
A neuroinhibitory substance: gamma hydroxybutyric acid. Preliminary report of first clinical trial in Britain.
Anesth. Analg. Curr. Res. 47, 164-170 (1968)

3. BAKER, P.L., PAZELL, J.A. and L.F. PELTIER:
Free fatty acids, catecholamines, and arterial hypoxia in patients with fat embolism.
J. Trauma 11, 1026-1030 (1971)

4. BALDAMUS, U.:
Der Morphinantagonist Pentazocin als Analgetikum.
Münch. Med. Wschr. 110, 101-106 (1968)

5. BARUSCO, G., SCALELLA, L. and A. MARZOTTI:
Changes of some hematochemical parameters after clinical use of methylbenzodiazepinone (engl. Übersetzung).
Acta Anaesth. 19, 843-865 (1968)

6. BAUM, D., ANTHONY Jr., C.L. and C. STOWERS:
Impairment of cold stimulated lipolysis by acute hypoxia.
Amer. J. Dis. Child. 121, 115-119 (1971)

7. BELYAKOV, V.A., SINITSIN, L.N. and V.A. VAULINA:
Some aspects of experimental and clinical study of sodium hydroxybutyrate (engl. Übersetzung).
Vestn. Khir. Grekov. 109, 79-82 (1972)

8. BESSMAN, S.P. and W.N. FISHBEIN:
Gamma-Hydroxybutyrate, a normal brain metabolite.
Nature 200, 1207-1208 (1963)

9. BESSMAN, S.P. and S.J. SKOLNIK:
Gamma-Hydroxybutyrate and Gamma-Butyrolactone: concentration in rat tissue during anesthesia.
Science 143, 1045-1047 (1964)

10. BEYERMANN-URBIG, G.:
Über eine neue Anaesthesieform für die Sectio caesarea.
Anaesthesist 17, 11-13 (1968)

11. BIEBUYCK, J.F.:
Effects of anaesthetic agents on metabolic pathways: fuel utilization and supply during anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 45, 263-268 (1973)

12. BLAUSTEIN, M.P.:
Phospholipids as ion exchangers: implications for a possible role in biological membrane excitability and anesthesia.
Biochim. Biophys. Acta 135, 653-668 (1967)

13. BOGATZKI, G.:
Verfahren zur photometrischen Bestimmung des Phosphors im Stahl.
Archiv für das Eisenhüttenwesen 12, 195-198 (1938)

14. BONINSEGNA, A. and F. ZUCCHI:
Interaction of phospholipids with local anesthetics (engl. Übersetzung).
Minerva Anest. 35, 583-588 (1969)

15. BROWN, T.C.K.:
Gammahydroxybutyrate in paediatric anaesthesia.
Anest. N.Z.J. Surg. 40, 94-99 (1970)

16. BRUNNER, E.A.:
Anesthesia and the endocrine pancreas.
Anesthesiology 41, 1-2 (1974)

17. BUCHARDI, H. und W. VOGEL:
Einfluß von Pentazocin auf Atmung und Kreislauf, in "Schmerz".
Stuttgart: Thieme 1972

18. BURSTEIN, M. et J. SAMAILLE:
Dosage des ß-lipoproteines seriques après précipitation sélective par l'héparine.
La Presse Méd. 66, 974-975 (1958)

19. BUSHART, W.:
Elektrophysiologische und klinisch-neurologische Befunde bei Narkosen mit Gamma-Hydroxibuttersäure, in: Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 68
Berlin: Springer 1973

20. CAMPBELL, I.T., SPARROW, C.H. and A.M. DUTHIE:
Ophthalmic anaesthesia under gamma hydroxybutyrate and local analgesia. A method for developing countries.
Anaesthesia 27, 319-326 (1972)

21. CATTANEO, A.D., BALESTRA, L., MERETO, G.C. and S. DiTIZIO:
The effect of sodium-gamma-hydroxybutyrate on the level of the circulating catecholamines (engl. Übersetzung).
Acta Anaesth. 17, 159-168 (1966)

22. CAVAGNA, R. and A. VALLINI:
Thiobarbituric narcosis and cholesterolemia in man (engl. Übersetzung).
Clinica 25, 47-51 (1965)

23. CHABROL, E., BÖSZÖRMENYI, M. et P. FALLOT:
Les lipides du sérum sanguin sous l'angle de la réaction sulfo-phospho-vanillique.
Sem. Hôp. Paris 25, 3446-3450 (1949)

24. CHAUSSÉ, D. et G. LAPORTE:
L'administration du fortral en rheumatologie.
Bordeaux Méd. 4, 1151-1153 (1970)

25. CLARKE, R.S.J., JOHNSTON, H. and B. SHERIDAN:
The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids.
Brit. J. Anesth. 42, 295-299 (1970)

26. CLARKE, R.S.J.:
Anaesthesia and carbohydrate metabolism.
Brit. J. Anaesth. 45, 237-243 (1973)

27. COOPERMAN, L.H.:
Plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man.
Brit. J. Anaesth. 42, 131-135 (1970)

28. COSMI, E.V., MORISHIMA, H.O., DANIEL, S.S. and L.S. JAMES:
Effect of sodium-4-hydroxybutyrate on fetal and newborn guinea pigs.
Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 72-75 (1968)

29. CRISTOL, J. et C. BERLING:
De l'emploi du gamma OH en chirurgie majeure (une expérimentation clinique).
Ann. Anesth. Franc. 6, 287-301 (1965)

30. CSERNOHORSZKY, V., KARACSONYI, S. und L. MOLNAR:
Experimentelle Untersuchungen über die Stressorwirkung verschiedener Narkotica.
Anaesthesist 10, 234-236 (1961)

31. CURJUKANOW, V.V.:
Der Einfluß des oxibuttersauren Natrium auf die Erregungsleitung in den afferenten Wegen des N. splanchnicus.
Pharm. Ind. 29, 83 (1967)

32. DAVIE, I., SCOTT, D.B. and G.W. STEPHEN:
Respiratory effects of pentazocine and pethidine in patients anaesthetized with halothane and oxygen.
Brit. J. Anaesth. 42, 113-118 (1970)

33. DELINEAU, M.-A. et P. MÉRIEL:
L'utilisation du Gamma OH en obstetrique.
Cah. Anesth. 20, 13-37 (1972)

34. DEWEY, W.L.:
The pharmacology of pentazocine.
Int. Anesth. Clin. 11, 139-153 (1973)

35. DIXON Jr., H.R., TILTON, B.E. and B.D. BRIGGS:
A comparison of the sedative and cardiorespiratory effects of diazepam and pentazocine for premedication.
Anesth. Analg. Curr. Res. 49, 546-550 (1970)

36. DOMAGK, G.F., EISENBURG, J. und K. KRAMER:
Ernährung, Verdauung, Intermediärstoffwechsel,
in: Physiologie des Menschen Bd. 8
München: Urban & Schwarzenberg 1972

37. DUNCOMBE, W.G.:
Colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma.
Clin. Chim. Acta 9, 122-128 (1964)

38. DUNDEE, J.W.:
Comparative analysis of intravenous anesthetics.
Anesthesiology 35, 137-145 (1971)

39. EGGSTEIN, M.:
Fett-Transport und Fettstoffwechsel.
Melsunger medizinische Mitteilungen 39, 7-18 (1965)

40. EGGSTEIN, M. und F.H. KREUTZ:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitt.: Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode.
Klin. Wschr. 44, 262-267 (1966)

41. EGGSTEIN, M.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitt.: Zuverlässigkeit der Methode, andere Neutralfettbestimmungen, Normalwerte für Triglyceride und Glycerin im menschlichen Blut.
Klin. Wschr. 44, 267-273 (1966)

42. ETSCHENBERG, E.:
Anästhesie mit Droperidol und Fentanyl.
Aulendorf: Editio Cantor 1973

43. FARIA-BLANC, V.:
Anesthésie et insuffisance fonctionnelle hépathique.
Ann. Anesth. Franc. 6, 303-311 (1965)

44. FISCHER, K.:
Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Dehydrobenzperidol, Fentanyl bzw. Thalamonal auf die elektrische Aktivität des Herzens, in "Neuroleptanalgesie", Teil II.
Stuttgart: Schattauer 1972

45. FISHBEIN, W.N. and S.P. BESSMAN:
Gamma-Hydroxybutyrate in mammalian brain.
Reversible oxidation by lactic dehydrogenase.
J. Biol. Chem. 239, 357-361 (1964)

46. FLOREY, E. and H. McLENNAN:
The release of an inhibitory substance from mammalian brain and its effect on peripheral synaptic transmission.
J. Physiol. 129, 384 (1955)

47. FORSTER, G.:
Zur Klinik und Einteilung der Hyperlipidämien.
Med. Welt 20, 1553-1556 (1969)

48. FRAHM, M.:
Pharmakologische Untersuchungen über Gamma-Hydroxibuttersäure-Derivate, in: Anaesthesie und Wiederbelebung Bd. 68.
Berlin: Springer 1973

49. FREDRICKSON, D.S., LEVY, R.I. and R.S. LEES:
Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders.
New Engl. J. Med. 276, 32-275 (196)

50. FREGNAN, L., GUERRESI, E. e C. FLAMIGNI:
Modificazioni dei lipidi plasmatici in dotte dall' anestesia con 4-idrossibutirrato di sodio in pazienti sottoposte a taglio cesareo.
Riv. Ital. Ginec. 52, 307-318 (1968)

51. FRIED, R. und J. HOEFLMAYR:
Vereinfachte Methode zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum.
Klin. Wschr. 41, 727-728 (1963)

52. FUJIHARA, T.:
The effects of hyperventilation on metabolism.
Jap. J. Anesth. 22, 56 (1973)

53. FUJITA, T. and M. MIYAZAKI:
Anesthetic management of kidney transplantation. Part 2. Choice of anesthesia; its fundamental considerations.
Jap. J. Anesth. 20, 154-159 (1971)

54. FUJITA, T. and M. MIYAZAKI:
Anesthetic management of allotransplantation of kidney for the patient with chronic renal failure: clinical study on acid base, electrolytes and other metabolites.
Tohoku J. exp. Med. 110, 195-206 (1973)

55. GALETTI, F.:
A simplified procedure for the colorimetric determination of serum esterified fatty acids.
Clin. Chim. Acta 6, 749-753 (1961)

56. GERHARD, W., TESCHKE, R., HEY, H.P. und H. OEHMIG:
Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration der Gesamtlipide.
Z. Prakt. Anästh. 6, 352-357 (1971)

57. GROSS, R. und P. SCHÖLMERICH:
Lehrbuch der Inneren Medizin.
Stuttgart: Schattauer 1973

58. HASHIMOTO, Y.:
Effects of anesthesia on nonesterified fatty acids in human plasma.
Tohoku Med. J. 77, 20-32 (1968)

59. HATANO, S.:
Clinical application of gamma-hydroxybutyric acid.
Jap. J. Anaesth. 15, 34-44 (1966)

60. HAVEL, R.J.:
The autonomic nervous system and intermediary carbohydrate and fat metabolism.
Anesthesiology 29, 702-713 (1968)

61. HELLER, W. und F.K. MÖRL:
Das Verhalten der Plasmafette nach Frakturen und ihre Beeinflussungsmöglichkeit mit dem Proteinasen-inhibitor Trasylol.
Med. Welt Sonderdruck 35/36, 41-56 (1967)

62. HINOJOSA y RIOS, C., Solorzano GUTIERREZ, J.A. and J. Fernandez ALBA:
Appraisal of sodium gamma hydroxybutyrate in obstetrics (engl. Übersetzung).
Ginec. Obstet. Mex. 31, 605-615 (1972)

63. HOEFLMAYR, J. und R. FRIED:
Vereinfachte klinisch-chemische Laboratoriumsbestimmungen (photometrische Methoden). Teil 3: Fettsäureester und ß-Lipoproteide.
Ther. d. Gegenw. 104, 354-358 (1965)

64. HOFFMANN, D.:
Gammahydroxybuttersäure und ihre Auswirkungen auf die Serumenzyme, Serumelektrolyte und den Energiestoffwechsel während Narkose.
Inaugural - Dissertation
Tübingen 1976

65. HUGUENARD, P.:
Métabolisme des lipides.
Ann. Anesth. Franc. 9. 469-478 (1968)

66. ISAWA, H., NISHIMOTO, N., KAMIYAMA, E. and T. OKUDA:
A clinical study on vasopressor action of 4-hydroxybutyrate.
Jap. J. Anesth. 15, 1112-1119 (1966)

67. ISONO, G.:
Interhemispheric spread of the slow waves induced by gamma hydroxybutyrate (GHB): the relation between excitatory effect and sleep inducing effect of GHB.
Psychiat. Neurol. Jap. 75, 1-17 + 76-77 (1973)

68. JOHNSON, S.M. and A.D. BANGHAM:
The action of anaesthetics on phospholipid membranes.
Biochim. Biophys. Acta 193, 92-104 (1969)

69. JOHNSTON, I.D.A.:
The metabolic and endocrine response to injury: a review.
Brit. J. Anaesth. 45, 252-255 (1973)

70. KANNEL, W.B., DAWBER, T.R. and A. KAGAN:
Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience (the Framingham Study).
Ann. intern. Med. 55, 33 (1961)

71. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 9. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1974

72. KATTERMANN, R.:
Vorkommen, Nachweis und diagnostische Bedeutung der Lipide im Blut. Sonderdruck der Fa. Boehringer.
Mannheim 1970

73. KATTERMANN, R.:
Lipidanalytik in der Präventivmedizin.
Diagnostik 6, 124-127 (1973)

74. KATTERMANN, R.:
Laboratoriumsdiagnostik der Fettstoffwechselstörungen.
Münch. Med. Wschr. 115, 632-638 (1973)

75. KHARKEVICH, D.A., CHURYNKANOV, V.V. and L.N. SINITSIN:
Effect of sodium hydroxybutyrate on afferent pathways (engl. Übersetzung).
Pharmacol. Res. Commun. 3, 183-194 (1971)

76. KÖHLER, F.:
Diskussionsbeitrag,
in: Anästhesiologie und Wiederbelebung.
Berlin: Springer 1973

77. KOLYUTSKAYA, O.D., PLOKHOY, A.D. and N.N. DEMENTYER:
Dependence of the clinical picture of anesthesia on the concentration of oxybutyrate in the blood (engl. Übersetzung).
Khirurgiya 48, 51-53 (1972)

78. KONDRASIN, A.D.:
Der Einfluß des oxibuttersauren Natriums auf das Schmerzempfinden von Mensch und Tieren.
Pharm. Ind. 32, 39 (1970)

79. KUZIN, M.I., SACHKOV, V.I., A.D. PLOKHOY:
Use of the sodium salt of gammaoxybutyric acid for induction, basic and maintenance anesthesia (engl. Übersetzung).
Eksper. Khir. Anestesiol. 3, 49-53 (1967)

80. KVASNOI, R.I. und N.A. KRUGLOV:
Der Einfluß des 4-oxibuttersauren Natriums auf die Hemmung des ZNS bei schmerzhaften Reizungen.
Pharm. Ind. 28, 697 (1966)

81. KVASNOI, R.I. und N.A. KRUGLOV:
Der Einfluß des oxibuttersauren Natriums auf die Vorgänge der zentralen Hemmung.
Arzneim. Forschg. 30, 22 (1968)

82. LABORIT, H., JOUANY, J., GÉRARD, J. et F. FABIANI:
Généralités concernant l'étude expérimentale et l'emploi clinique du gamma-hydroxybutyrate de Natrium.
Revue Agressologie 1, 397 (1960)

83. LABORIT, H., LABORIT, G. et C. BARON:
Etude stereotaxique concernant la douleur et certains analgesiques.
Agressologie 9, 403-430 (1968)

84. LAGET CORSIN, L. and J. BAROCHE:
Gammahydroxybutyrate anesthesia in caesarean section.
Anesth. Analg. Reanim. 29, 43-49 (1972)

85. LAMARCHE, M., ROYER, R. et J. POUREI:
Etude expérimentale de l'action du 4-hydroxybutyrate de sodium sur les appareils cardio-vasculaire et respiratoire du cobaye.
Agressologie 6, 49-54 (1965)

86. LAMBILOTTE, J.:
Etude clinique de l'action de la pentazocine et de sa tolerance en cancerologie.
Ars. Med. 24, 5 (1969)

87. LAPIN, R.A.:
The effect of sodium hydroxybutyrate on the activity of narcotic and non narcotic analgetics (engl. Übersetzung).
Farmakol. Toksikol. 36, 9-11 (1973)

88. LAROCHE, E. et J.-M. REMY:
Contribution à l'étude clinique d'un nouvel antalgique: la Pentazocine.
Thérapie 25, 73-90 (1970)

89. LEVY, D., GAILLON, R. et M. BOIRON:
Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'administration orale d'un nouvel antalgique majeur: la pentazocine.
Presse médicale 76, 2, 77 (1968)

90. LEWIS, R.N.:
Plasma Hydrocortisone concentrations in relation to anaesthesia and surgery.
Brit. J. Anaesth. 35, 84 (1963)

91. LÜTHY, R.:
Klinisch bedeutsame Formen von Hyperlipidämien.
Praxis 59, 762 (1970)

92. LUND, L.O., HUMPHRIES, J.H. and R.W. VIRTUE:
Sodium gamma hydroxybutyrate. Laboratory and clinical studies.
Canad. Anaesth. Soc. J. 12, 379-385 (1965)

93. MADJIDI, A.:
Gamma-Hydroxybutyrat, ein neues intravenöses Narkoticum.
Anaesthesist 16, 6-9 (1967)

94. MÄKELÄINEN, A., NIKKI, P. and H. VAPAATALO:
Halothane-induced lipolysis in rats.
Acta anaesth. scand. 17, 170-178 (1973)

95. MÄKELÄINEN, A., VAPAATALO, H. and P. NIKKI:
Halothane-induced lipolysis in vitro in the rat.
Acta anaesth. scand. 17, 179-183 (1973)

96. MÄKELÄINEN, A.:
Methoxyflurane and lipid and carbohydrate metabolism in rats.
Acta anaesth. scand. 18, 144-152 (1974)

97. MÄKELÄINEN, A.:
Effects of halothane and methoxyflurane anesthesia on lipid and carbohydrate metabolism in man.
Acta anaesth. scand. 18, 201-208 (1974)

98. MAGGI, U., PIETROBONO, P. and A. SCOTTI:
Amytal and cortical phospholipids: an original association in pre anesthesia (engl. Übersetzung).
Acta anaesth. 19, 97-108 (1968)

99. MALTZAN, R.:
Die Gammahydroxybuttersäure in der Intensivpflege.
Anästh. Inform. Heft 6, 197 (1971)

100. MANCINELLI, G., PERUSI, O., VIOLANI, M. and C. ZUEGG:
Effect of some intravenous anesthetics on pulmonary ventilation (engl. Übersetzung).
Minerva Anest. 33, 671-675 (1967)

101. MARTINEZ REDING, C.:
Some studies of adrenal function in persons subjected to anesthesia with sodium gamma hydroxybutyrate (engl. Übersetzung).
Gac. Med. Mex. 96, 499-510 (1966)

102. MATSUKI, A., KUDO, T. and T. OYAMA:
Effect of gamma-hydroxybutyrate and surgical intervention on the levels of human plasma TSH and serum thyroxin.
Jap. J. Anesth. 20, 1010-1014 (1971)

103. MATSUKI, A.:
Thyroidal response to anesthesia and surgery.
Jap. J. Anesth. 22, 12 (1973)

104. MATTS, S.G.F., McCREADY, V.R. and M.M. GWYTHER:
Clinical and radio-isotope studies of the absorption, excretion and tolerance of pentazocine.
Clin. Trials J. 6, 87-93 (1969)

105. MITROPHANOV, V.S.:
Die experimentelle Auswertung der Toxizität des gamma-oxibuttersauren Natriums.
Pharm. Ind. 26, 764 (1964)

106. MIYAZAKI, M. and T. FUJITA:
Clinical study on modified neuroleptanalgesia.
Jap. J. Anesth. 20, 514-527 (1971)

107. MOFFITT, E.A., TARHAN, S. and D.C. McGOON:
Whole body metabolism during and after open heart surgery.
Canad. Anaesth. Soc. J. 20, 607-616 (1973)

108. NISHIMURA, N., SATO, A., KAWASE, Y. and S. TSUMASHIMA:
Study on anesthetic action of gamma-hydroxybutyric acid.
Jap. J. Anesth. 15, 1102-1106 (1966)

109. NISHIMURA, N., SUGIMOTO, S. and A. ODA:
Effect of pentazocine on the circulatory system.
Jap. J. Anesth. 20, 534-538 (1971)

110. OETTE, K., PHLIPPEN, R., FROTZ, H., GHEORGHIU, Th., LANCKOHR, H. und I. KUPFER:
Experimentelle Untersuchungen an menschlichen Leberpunktaten und an der Ratte zum Cholesterin- und Cholesterinester-Stoffwechsel mit unterschiedlichen Vorläufern in Abhängigkeit vom Kohlenhydrat-Fett-Gehalt in der Nahrung.
Res. exp. Med. 163, 17-30 (1974)

111. OGAWA, R.:
Anesthesia and cerebral phospholipid metabolism. II. The effects of GABA and glycine on the incorporation of inorganic phosphate.
Jap. J. Anesth. 20, 972-973 (1971)

112. OKADA, K., YANAGIDA, H., OHE, C. et N. TACHIBANA:
Etude polygraphique de sodium 4-hydrobutyrate chez l'homme.
Ann. Anesth. Franc. 7, 453 (1966)

113. OLTHOFF, D. und D. KUNZE:
Das Verhalten der Serumphosphatide unter der Wirkung von Muskelrelaxantien.
Anaesthesist 16, 280-282 (1967)

114. OLTHOFF, D. und D. KUNZE:
Bestimmung der Cholesterin-Fraktionen des Serums unter Narkose.
Anaesthesist 17, 33-34 (1968)

115. ORIDI, G., CIPRIANI, G., GAMBI, D. and E. LUGARESI:
The electroencephalographic changes caused by gamma OH in normal subjects.
Minerva Anest. 32,299-305 (1966)

116. OTERO ANELLE, C. and E.O. PASTOR:
System lecithin cholesterol water and local anesthetics.
Proc. Int. Congr. Pharm. Sci. 33, 247 (1973)

117. OYAMA, T., KUDO, T., SHIBATA, S. and F. MATSUMOTO:
Effects of gamma-hydroxy-butyrate on plasma hydrocortisone concentration in man.
Anesth. Analg. Curr. Res. 47, 350-354 (1968)

118. OYAMA, T. and M. TAKIGUCHI:
Effects of gamma hydroxybutyrate and surgery on plasma human growth hormone and insulin levels (engl. Übersetzung).
Agressologie 11, 289-298 (1970)

119. OYAMA, T., TAKIGUCHI, M., NAKAI, Y. and H. IMURA:
Plasma levels of ACTH and cortisol in man during droperidol pentazocine anesthesia and surgery.
Anesth. Analg. Curr. Res. 51, 726-730 (1972)

120. OYAMA, T., MATSUKI, A. and M. KUDO:
Effects of ethrane anesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man.
Jap. J. Anesth. 21, 519-524 (1972)

121. OYAMA, T., KIMURA, K., SATO, K. and H. DEMURA:
Effects of anesthesia and surgery on plasma aldosterone levels in man.
Anesth. Analg. Curr. Res. 52, 31-35 (1973)

122. PICHLMAYR, I.:
Grundlagen und neue Gesichtspunkte zur Wirkung von Narkotica auf cerebrale Funktionsabläufe.
Anaesthesist 22, 133-141 (1973)

123. PRELLWITZ, W. und E. KÖTTGEN:
Bestimmung der Lipoproteine des Serums.
Ärztl. Lab. 15, 20-27 (1969)

124. QUADBECK, G.:
Gamma-Butyrolacton.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 403-404 (1965)

125. RAITH, L.:
Stoffwechselveränderungen durch hormonale Kontrazeptiva.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 829-831 (1973)

126. RANDLE Jr., P., HALES, C.N., GARLAND, P.B. and E.A. NEWSHOLME:
The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
Lancet 1, 785-789 (1963)

127. RICHTERICH, R.:
Klinische Chemie, 2. Aufl.
Frankfurt/M.: Akademische Verlagsgesellschaft 1968

128. ROBERTS, E. and S. FRANKEL:
Glutamic acid decarboxylase in brain.
J. Biol. Chem. 188, 789 (1950)

129. ROBERTS, E. and C. BAXTER:
Metabolic studies of gamma-aminobutyric acid.
Neurology 8, 77 (1958)

130. ROBERTSON, D. and A.M. MICHELAKIS:
Effect of anesthesia and surgery on plasma renin activity in man.
J. Clin. Endocr. 34, 831-836 (1972)

131. ROOS, D.:
Diskussionsbeitrag,
in: Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 68
Berlin: Springer 1973

132. ROSSI, T. and A. SCIO:
Our experience with sodium gamma-hydroxybutyrate in anesthesia for cesarean section.
Clin. Ginec. 7, 52-61 (1965)

133. RUDOLPH, P., HAUG, H. und K.-H. WEIS:
Der Einfluß von Halothannarkose und Neuroleptanalgesie auf einige chemische und corpusculäre Bestandteile des Blutes.
Anaesthesist 21, 177-182 (1972)

134. RUDOLPH, P., BARTOSCHEK, M., WEISHAAR, H.D. und R. HESSE:
Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental Lachgas und Halothannarkose sowie Neuroleptanalgesie.
Z. Prakt. Anaesth. 7, 250-262 (1972)

135. SCHETTLER, G.:
Lipids and Lipidoses.
Berlin: Springer 1967

136. SCHETTLER, G.:
Fettstoffwechselstörungen, ihre Erkennung und Behandlung.
Stuttgart: Thieme 1971

137. SCHETTLER, G.:
Phospholipide in Biochemie, Experiment und Praxis, 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1973

138. SCHMIDT, F.H. und K.v. DAHL:
Zur Methode der enzymatischen Neutralfettbestimmung in biologischem Material.
Z. Klin. Chem. 6, 156-159 (1968)

139. SCHORER, R.:
Kreislaufwirkungen intravenöser Narkotika.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 80
Berlin: Springer 1974

140. SCUTERI, E. and D. DeSIENA:
Changes in blood levels of calcium, phosphorus, cholesterol and sugar in children undergoing removal of tonsils and adenoids under neuroleptanalgesia (engl. Übersetzung).
Riv. Pediat. Sicil. 24, 555 (1970)

141. SEEBACHER, J., BEN-ISMAIL, M., LOCKHART, A., SCEBAT, L. et J. LENÈGRE:
Le cathéterisme cardiaque et l'angiocardiographie chez l'enfant sous anesthésie générale en gamma OH (4-hydroxybutyrate de sodium).
Arch. Mal. Coeur 59, 1003-1012 (1966)

142. SEREBRYAKOV, L.A.:
Der Einfluß von Natrium-gamma-hydroxibutyrat auf die Wirkung von Narkotika.
Angew. Chemie 77, 60 (1965)

143. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1973

144. SIMON, E., ROBERT, C. et C. ROUX:
A propos d'une méthode d'accouchement dirigé avec narcose et suppression totale de la douleur.
Agressologie 6, 79-85 (1965)

145. SMITH, I., BEVERIDGE, M.E. and A.M. WYLLIE:
4-Hydroxybutyrate narcosis for ophthalmic surgery.
Brit. J. Opthal. 56, 429-435 (1972)

146. STAMM, H.:
Die allgemeine Geburtsanaesthesie mit 4-Hydroxybuttersäure.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 25, 33-37 (1965)

147. STOLZ, C. und H. JUNGER:
Erfahrungen mit Pentazocin zur Prämedikation und in der chirurgischen Intensivpflege in "Schmerz".
Stuttgart: Thieme 1972

148. STOLZ, C. und W. HELLER:
Wirkung von Inzolen auf die aktiven Phosphate während chirurgischer Eingriffe,
in: "Elektrolyte und Spurenelemente in der Intensivmedizin".
Berlin: de Gruyter 1974

149. STONER, H.B. and D.F. HEATH:
The effects of trauma on carbohydrate metabolism.
Brit. J. Anaesth. 45, 244-251 (1973)

150. SZANTO, I., NAGY, G. et L. STREHLINGER:
Première utilisation du 4-hydroxybutyrate de Na en chirurgie infantile.
Agressologie 6, 215-221 (1965)

151. TAKAZAWA, T.:
Carbohydrate metabolism during anesthesia and surgery.
Jap. J. Anesth. 22, 11 (1973)

152. TAKKI, S., NIKKI, P., TAMMISTO, T. and A. JÄÄTTELÄ:
Effect of epidural blockade on the pentazocine-induced increase in plasma catecholamines and blood pressure.
Brit. J. Anaesth. 45, 376-380 (1973)

153. TALBERT, J.L., KARMEN, A., GRAYSTONE, J.E., HALLER Jr., J.A. and D.B. CHEEK:
Assessment of the infant's response to stress.
Surgery 61, 626-633 (1967)

154. TEPPERMAN, J.:
Physiologie des Stoffwechsels und des Endocriniums.
Stuttgart: Schattauer 1972

155. TESCHKE, R., HEY, H.P., GERHARD, W. und H. OEHMIG:
Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration des Cholesterins.
Z. Prakt. Anästh. 6, 345-351 (1971)

156. TESCHKE, R. und H. OEHMIG:
Halothan und Fettstoffwechsel.
Anaesthesist 21, 171-177 (1972)

157. THANNHAUSER, S.J.:
Lipidosis, 3rd Edit.
New York: Grune & Stratton 1958

158. USPENSKIJ, A.E.:
Der Einfluß des Gamma-oxibuttersauren Natriums auf die mono- und polysynaptischen Reflexe in dem System des Trigeminusnervs.
Pharm. Ind. 27, 677 (1965)

159. VAN BRUNT, E.E. and W.F. GANONG:
The effect of preanesthetic medication, anesthesia and hypothermia on the endocrine response to injury.
Anesthesiology 24, 500-514 (1963)

160. VANCE, J.P., BROWN, D.M. and G. SMITH:
The effects of hypocapnia on myocardial blood flow and metabolism.
Brit. J. Anaesth. 45, 455-463 (1973)

161. VIRTUE, R.W., LUND, L.O., BECKWITT, H.J. und J.H. VOGEL:
Cardiovascular reactions to gamma hydroxybutyrate in man.
Canad. Anaesth. Soc. J. 13, 119-123 (1966)

162. VLADYKA, A.S.:
Anesthetic management of hemodialysis in acute renal failure (engl. Übersetzung).
Eksper. Khir. Anestesiol. 18, 68-69 (1973)

163. VOGEL, W. und H. BUCHARDI:
Der Einfluß verschiedener Analgetika (Pethidin, Pentazocin und Piritramid) auf Atmung und Kreislauf.
Z. Prakt. Anästh. 7, 69-75 (1972)

164. VOLYNSKY, Z.M., WOLFSON, T.J. and M.K. MIKUSHKIN:
Influence of aether anaesthesia on cholesterol biosynthesis (engl. Übersetzung).
Eksper. Khir. Anestesiol. 3, 67-68 (1969)

165. WAKIZAWA, R., SHIBATA, S., SAITO, H., CHIBA, T. and S. IGARASHI:
The additon of gamma-hydroxybutyrate in premedication.
Jap. J. Anaesth. 16, 154-162 (1967)

166. WALKENSTEIN, S.S., WISER, R., GUDMUNDSEN, C. and H. KIMMEL:
Metabolism of gammahydroxybutyric acid.
Biochim. Biophys. Acta 86, 640-642 (1964)

167. WARNER, W.A.:
Release of free fatty acids following trauma.
J. Trauma 9, 692-699 (1969)

168. WATSON, D.:
A simple method for the determination of serum cholesterol.
Clin. Chim. Acta 5, 637-643 (1960)

169. WINTERS, W.D. and C.E. SPOONER:
Various seizure activities following gamma-hydroxybutyrate.
Int. J. Neuropharmacol. 4, 197-200 (1965)

170. WOLLENWEBER, J., CHRISTL, H.L., SCHLIERF, C. und H. WOHLENBERG:
Hyperlipoproteinämien bei ambulanten Patienten. Häufigkeit, Typenverteilung und Korrelationen zu klinischen Untersuchungsbefunden.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 463-469 (1973)

171. YANAGIDA, H.:
The site of actions of anesthetics in the brain. Part. 5. Pontine reticular formation.
Jap. J. Anesth. 19, 1402-1404 (1970)

172. ZAK, B., DICKENMAN, R.C., WHITE, E.G., BURNETT, H. and P.J. CHERNEY:
Rapid estimation of free and total cholesterol.
Amer. J. Clin. Path. 24, 1307-1315 (1954)

173. ZILVERSMIT, D.B. and A.K. DAVIS:
Microdetermination by trichloroacetic acid precipitation.
J. Lab. Clin. Med. 35, 155-160 (1950)

174. ZÖLLNER, N.:
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1957

175. ZÖLLNER, N.:
Die Normalwerte der Plasmalipoide.
Dtsch. Med. Wschr. 84, 386-392 (1959)

176. ZÖLLNER, N. und D. EBERHAGEN:
Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut.
Berlin: Springer 1965

Ich danke Herrn PD Dr. Junger
für das Thema, Herrn PD Dr. Vontin
für die Unterstützung während des
klinischen Teils der Arbeit und
Herrn Prof. Dr. Heller für die
Bereitstellung des Laborplatzes.

LEBENSLAUF

Am 15. August 1947 wurde ich, Hartmut Eberhard Wehle, als zweites Kind des Oberstleutnant a. D. Erwin Wehle und seiner Ehefrau Anne Wehle, geb. Söhner, in Heilbronn geboren.

Nach vierjährigem Grundschulbesuch wechselte ich 1958 zum Robert-Mayer-Gymnasium Heilbronn über, wo ich am 5. Oktober 1966 die Reifeprüfung bestand.

Vom 1. November 1966 bis zum 31. Oktober 1970 diente ich bei der Bundeswehr.

Seit dem Wintersemester 1970/71 studierte ich Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, legte hier am 28. September 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 20. September 1973 die ärztliche Vorprüfung ab und bestand am 6. Juli 1977 die ärztliche Prüfung.

Seit dem 1. September 1977 arbeite ich als Medizinalassistent am Klinikum Tübingen.